

TESIS DOCTORAL



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Ginecología y Obstetricia

*Resultados obstétricos y perinatales de
gestaciones únicas espontáneas versus
reproducción asistida*

AUTORA

Yoana Chiverto Llamazares

DIRECTORES

Dr. Tirso Pérez Medina

Dra. Cristina Martínez Payo

Madrid 2017

D. Tirso Pérez Medina, profesor titular y director del departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Madrid, Jefe de Servicio Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Puerta de Hierro, como director del Proyecto de Tesis presentado por Dña. Yoana Chiverto Llamazares, con el título:

“Resultados obstétricos y perinatales de gestaciones únicas espontáneas versus reproducción asistida”

Certifico que el trabajo presentado, realizado bajo mi dirección, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste a efectos oportunos, se firma la presente.

Madrid, febrero de 2017

Fdo.: Prof. Dr. Tirso Pérez Medina

Dña. Cristina Martínez Payo, profesora asociada de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Madrid y coordinadora de la Unidad de Diagnóstico prenatal del Hospital Universitario Puerta de Hierro, como directora del Proyecto de Tesis presentado por Dña. Yoana Chiverto Llamazares, con el título:

“Resultados obstétricos y perinatales de gestaciones únicas espontáneas versus reproducción asistida”

Certifico que el trabajo presentado, realizado bajo mi dirección, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste a efectos oportunos, se firma la presente.

Madrid, febrero de 2017

Fdo.: Dra. Cristina Martínez Payo

*“Aquel que tiene un porqué para vivir,
se puede enfrentar a todos los cómo.”*

Friedrich Nietzsche

AGRADECIMIENTOS

Sin vosotros, no hubiera sido posible.

A Tirso Pérez Medina, gracias por poder contar siempre con tu apoyo y dirección. A Cristina Martínez Payo y Virginia Engels, por el origen y los consejos.

A mis “siempre resis”, Laura, Javi y Elena. Compañeros y amigos, gracias por los ánimos y estímulo incansable.

A Ana Royuela, gracias por hacer que un montón de números tengan algo de sentido para el resto de mortales.

A mis padres. Lo sois todo. Fuente inagotable de inspiración y perseverancia. Gracias por creer en mí, por darme todo lo que tengo y enseñarme todo lo que soy.

A Dani. Gracias por todo esto, y por absolutamente todo lo demás.

INDICE

1. Introducción

- Epidemiología de la esterilidad
 - Definición y terminología
 - Incidencia y prevalencia
 - Etiología
- Técnicas de reproducción asistida
 - Origen
 - Tipos de técnicas
 - Situación actual
 - Resultados obstétricos y perinatales

2. Objetivos

3. Material y métodos

4. Resultados

5. Discusión y conclusiones

7. Bibliografía

8. Abreviaturas

INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología de la esterilidad

1.1. Definición y terminología

Se define esterilidad como la incapacidad para concebir, tanto por parte de la mujer como del varón, tras un periodo de 12 meses de relaciones sexuales sin protección. Se puede clasificar en esterilidad primaria cuando, tras un periodo mínimo de 1 año, no se logra un primer embarazo, y en esterilidad secundaria cuando, tras el nacimiento de un hijo, transcurrido un periodo de 12-24 meses, no se logra la consecución de una nueva gestación.¹

Por otro lado, el término infertilidad hace referencia a la incapacidad para lograr una gestación con recién nacido vivo normal. Se clasifica como infertilidad primaria la que padece una pareja que consigue una gestación pero ésta no llega a término con un recién nacido normal, e infertilidad secundaria cuando, tras un embarazo y parto normales, no se consigue una nueva gestación a término con recién nacido normal. Si bien cabe matizar, que actualmente el Diccionario de la Real Academia de la Lengua considera los términos esterilidad / infertilidad como sinónimos o equivalentes.

La mayoría de las sociedades y organizaciones establecen el periodo mínimo para hablar de esterilidad primaria en 12 meses (SEF, ASRM, ESHRE, OMS). Este periodo de un año no ha sido elegido de forma arbitraria, sino que se basa en un estudio clásico en el que se

evalúa la posibilidad de embarazo en las parejas fértiles ². Según este trabajo la probabilidad de embarazo de una pareja fértil es del 20% en un mes, llegando a más de un 90% de probabilidad acumulada tras un año ³. Se denomina por tanto fecundabilidad a la probabilidad de lograr un embarazo en un ciclo menstrual (alrededor de un 20-25% en parejas fértiles), y fecundidad a la capacidad de engendrar un hijo vivo en un ciclo menstrual ⁴.

1.2 Incidencia y prevalencia

La prevalencia de la esterilidad se sitúa entre un 12-20% según los diferentes autores. En España se estima que casi un 15% de las parejas en edad reproductiva tienen problemas de esterilidad y existen cerca de un millón de parejas demandantes de asistencia reproductiva. Sin embargo, el cálculo real de esta incidencia es complejo y se ve influenciado por diversos factores. Por un lado, el envejecimiento de la población junto con el retraso en la edad materna en la que se decide tener el primer hijo, hacen que la distribución etaria de la muestra influya en el cálculo de prevalencia e incidencia de la esterilidad. Además, otros factores como la proporción de parejas que demandan tratamientos de reproducción, parejas que deciden voluntariamente no tener hijos, etc. dificultan una estimación real.

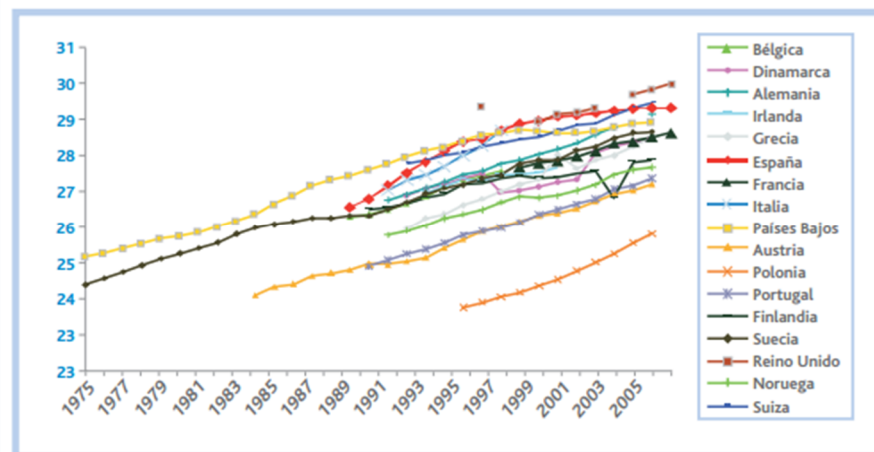


Figura 1. Edad media primer hijo en Europa (1975-2006)
(Del Libro Blanco Sociosanitario: La infertilidad en España, situación actual y perspectivas. SEF)

Como refleja el gráfico, la edad materna a la que se tiene el primer hijo, en nuestro medio, ha experimentado un continuo incremento hasta día de hoy, lo que supone un aumento así mismo de la esterilidad derivada del envejecimiento.

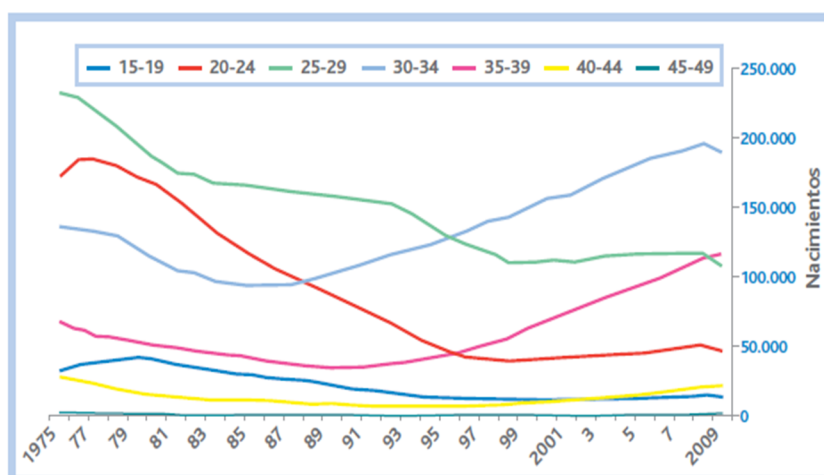


Figura 2. Evolución de la natalidad por grupos de edad en España.
(1975-2009). (Del Libro Blanco Sociosanitario: La infertilidad en España, situación actual y perspectivas. SEF)

Este segundo gráfico refleja esa postergación del inicio de la maternidad. Al observar la evolución de la natalidad por grupos de edad, las pacientes incluidas en las franjas de edades más jóvenes, han experimentado un marcado descenso de la natalidad, mientras que las comprendidas entre los 30-39 años han experimentado un notable ascenso.

1.3 Etiología

La esterilidad debe considerarse como un problema que afecta al conjunto de la pareja, si bien clásicamente se han diferenciado causas de origen femenino (40%), causas de origen masculino (40%) y esterilidad de origen mixto (20%).

En nuestro medio, las características sociodemográficas de nuestra población, influyen indudablemente en la fertilidad. En las tres últimas décadas, las parejas han decidido retrasar la edad de nacimiento del primer hijo, lo que ha supuesto un incremento en la edad media a la maternidad (EMM).

La EMM en la década de los setenta y comienzo de los ochenta se situaba en una media de edad de 28,2 años. A partir de aquí, ha ido incrementándose hasta situarse según los últimos datos del INE de 2014, en 32,2 años; pero el 33% de los nacimientos en España son de mujeres de más de 35 años.

La edad de la mujer condiciona de forma evidente su capacidad de reproducción, de forma que al estudiar poblaciones que no emplean métodos anticonceptivos se objetiva un descenso de la capacidad

reproductora por encima de los 35 años, que se acentúa de forma aún más notable por encima de los 40 años ⁵.

Dentro de las causas de esterilidad femenina es posible agrupar las distintas etiologías y clasificaciones:

<u>CAUSAS PRINCIPALES DE ESTERILIDAD FEMENINA</u>
Alteraciones de la ovulación: <ul style="list-style-type: none">- Amenorrea- Fallo ovárico- Ovario poliquístico- Hiperprolactinemia- Alteraciones tiroideas
Factores tubáricos o peritoneales <ul style="list-style-type: none">- Endometriosis- Enfermedad inflamatoria pélvica- Tumoral- Defectos congénitos- Secuelas ETS
Factores uterinos <ul style="list-style-type: none">- Miomas- Malformación congénita- Infección
Factores cervicales <ul style="list-style-type: none">- Cervicitis crónica- Moco cervical hostil- Secuelas quirúrgicas

<u>CAUSAS PRINCIPALES DE ESTERILIDAD FEMENINA</u>
Factores inmunológicos
Esterilidad de origen desconocido

Figura 3. Listado principales causas de esterilidad femenina

a) Alteraciones en la ovulación: son aquellas en las que falta la ovulación por una disfunción a cualquier nivel del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Se calcula que suponen en conjunto un 15% de las causas de esterilidad y hasta un 40% de las causas femeninas.

Se incluyen diversas clasificaciones. La OMS establece cinco grupos de trastornos de la ovulación:

- Grupo I: amenorreas (primarias y secundarias)
- Grupo II: insuficiencia lútea, anovulación, síndrome de ovario poliquístico
- Grupo III: fallo ovárico precoz, disgenesias gonadales
- Grupo IV: síndrome de Asherman, síndrome de Rokitansky, disgenesia gonadal
- Grupo V: hiperprolactinemias

b) Factores tubáricos: suponen un 35% de las causas de esterilidad en conjunto y hasta un 40% de las causas de esterilidad femenina.

c) Factor cervical: sería la etiología de hasta el 10% de las casusas de esterilidad femenina

Por otro lado, el factor masculino o causas de esterilidad de origen masculino son casi tan frecuentes como las femeninas, y varían entre un 35 y un 45%. Dentro de la clasificación de las causas de esterilidad masculina podemos así mismo diferenciar varios grupos:

- Alteraciones espermáticas (en calidad, concentración, morfología y motilidad). El origen de estas alteraciones puede ser diverso, tanto genético, como hormonal, infeccioso, ambiental, etc.
- Anomalías anatómicas
- Síndrome de inmovilidad ciliar
- Alteraciones mitocondriales
- Otros (incluyendo patología hepática, renal, etc)

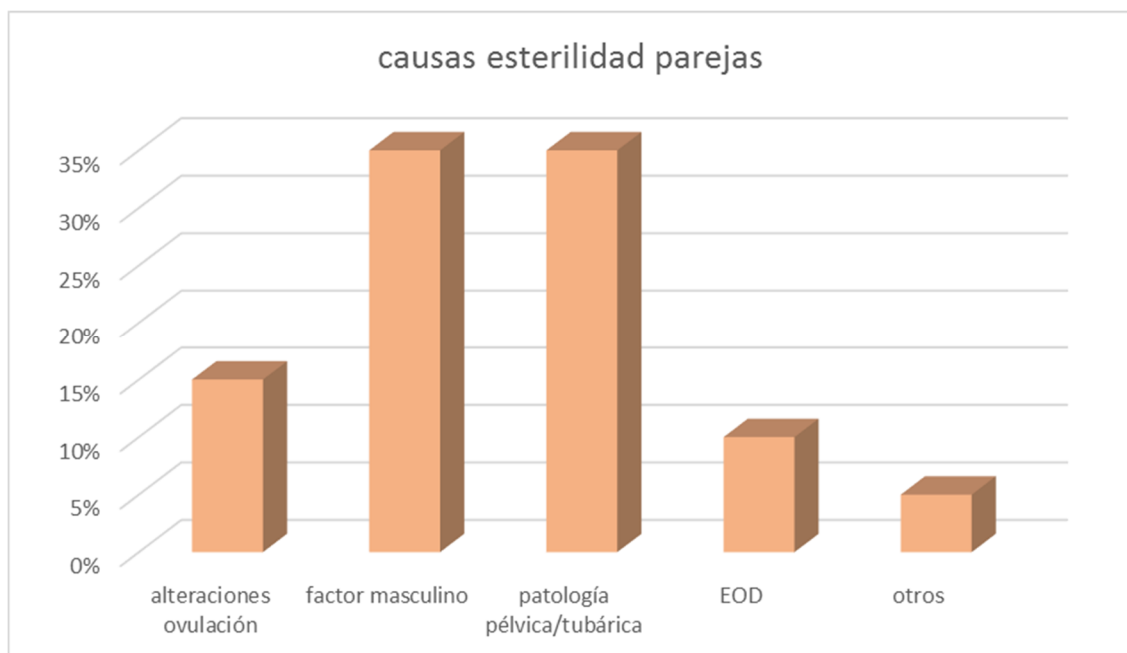


Figura 4. Causas de esterilidad en el conjunto de la pareja

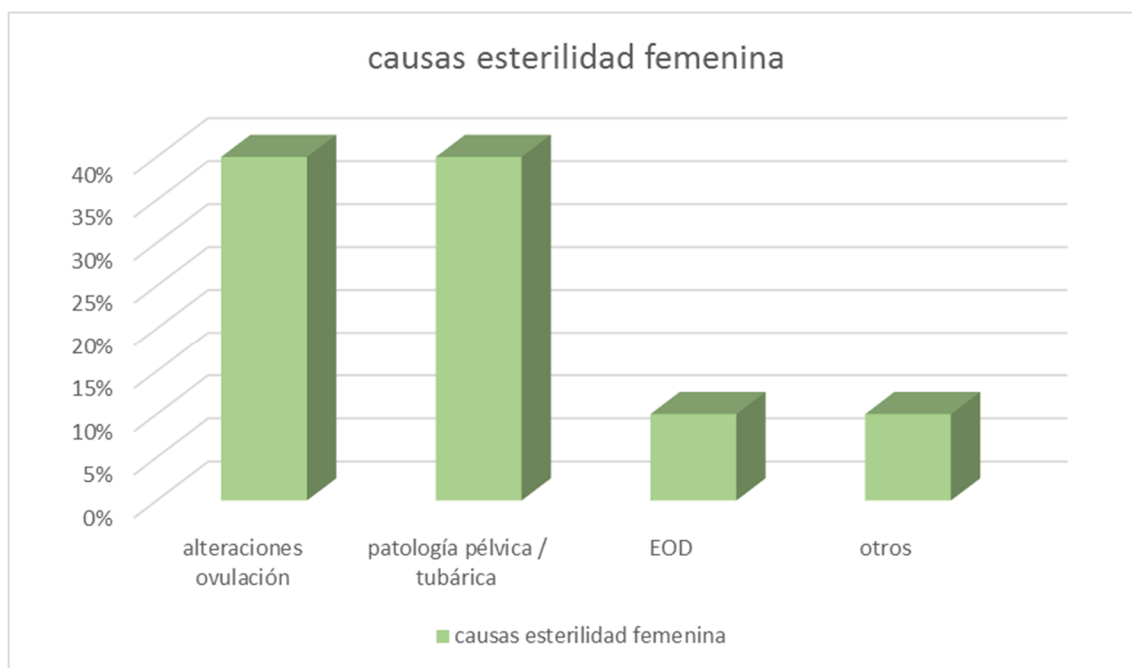


Figura 5. Causas de esterilidad femenina

2. Técnicas de reproducción asistida

Se denomina técnica de reproducción asistida a “cualquier procedimiento que incluya la manipulación de los ovocitos, espermatozoides y/o embriones, con el propósito de lograr una gestación”⁶.

El número de gestaciones conseguidas mediante técnicas de reproducción asistida se ha incrementado de manera notable a lo largo de los últimos años. En Estados Unidos, alrededor del 1% de todas las gestaciones y en torno a un 20% de las múltiples son conseguidas mediante reproducción asistida. En países como Bélgica o Dinamarca, las gestaciones mediante técnicas de reproducción asistida (TRA) suponen hasta un 3.5% de los nacimientos.

Los orígenes de las TRA, se remontan ya al siglo XIX. En 1884 se documenta en Philadelphia (EE.UU.) el primer caso de inseminación artificial de donante, realizado por el Dr. William Pancoast en el Jefferson Medical College. Pero si hablamos de hitos destacables de la especialidad, sin duda cabe hacer referencia al nacimiento el 25 de julio de 1978, de la que fue bautizada como “niña probeta”, Louise Brown, primer nacimiento tras fecundación in vitro. Éste fue llevado a cabo por Robert Edwards (Premio Nobel de Medicina año 2010) y Patrick Steptoe⁷. En nuestro país, en julio de 1984, nace Victoria Anna, la primera niña nacida tras un embarazo logrado mediante fecundación in vitro. La primera gestación obtenida mediante donación de ovocitos fue en 1983, por Trounson y cols.⁸, y la primera gestación con donación de ovocitos que llegó a término fue llevada a cabo por el grupo de Lutjen y cols.⁹ en 1984.

Paralelamente al desarrollo de estos avances, se fueron creando a nivel internacional sociedades para el estudio de la esterilidad. En nuestro país, en 1943, se crea la Sociedad Española para el Estudio de la Esterilidad (SEEE, posteriormente SEF o Sociedad Española de Fertilidad). El rápido avance y aumento de prevalencia del uso de estas técnicas, ha supuesto también un crecimiento en la preocupación sobre la evolución de estos embarazos y de los recién nacidos. Son numerosos los estudios en este campo, aunque los resultados siguen siendo poco concluyentes, y es necesario continuar la investigación tratando de discernir las consecuencias derivadas directamente del uso de TRA de otros posibles factores de confusión coexistentes.

2.1 Tipos de técnicas de reproducción asistida:

Se pueden diferenciar básicamente 3 grandes grupos:

- Inseminación artificial (IA): se basa en el depósito de la muestra seminal en el interior de la cavidad uterina ¹⁰. Para que esta técnica se pueda llevar a cabo es necesaria una calidad adecuada de la muestra de semen, que debe de capacitarse (es decir, tratarse previamente en el laboratorio para optimizar su calidad) y la existencia de trompas permeables.

Puede realizarse una inseminación con una muestra de semen procedente de la pareja (inseminación artificial conyugal u homóloga, IAC o IAH) o procedente de un banco de semen (inseminación artificial de donante, IAD). Las muestras pueden utilizarse en fresco, o congeladas. Así mismo, puede realizarse una estimulación, generalmente suave, de la ovulación o realizar la inseminación en un ciclo natural.

Son necesarios una serie de requisitos para poder llevar a cabo una inseminación artificial, tales como:

- Trompas permeables
- REM (recuento espermatozoides móviles) > 3 millones
- Ausencia de teratozoospermia (criterio estricto de Kruger, valor OMS de 2010, porcentaje de formas normales superior al 4%). ^{11,12}
- Hay que tener en cuenta además otra serie de factores para considerar una IA como técnica indicada, tales

como la edad de la paciente, tiempo de esterilidad o número de IA previas.

- Fecundación in vitro (FIV): Es la técnica de reproducción asistida mediante la cual la unión de ambos gametos tiene lugar en el laboratorio. Los embriones resultantes son transferidos finalmente al útero para conseguir una gestación.

Para ello es preciso en primer lugar la obtención de los ovocitos mediante una punción-aspiración ovárica, tras una estimulación ovárica. La aspiración folicular guiada por ecografía transvaginal es la técnica de elección para la obtención de ovocitos. Es necesaria una estimulación ovárica previa, ya que el reclutamiento simultáneo de varios ovocitos aumenta el número de embriones conseguidos y, por tanto, la posibilidad de lograr un embarazo tras un ciclo de FIV. Es importante realizar una estimulación controlada, para evitar posibles complicaciones como un síndrome de hiperestimulación ovárica. Es posible realizar un tratamiento de FIV durante un ciclo natural (sin estimulación) aunque los resultados son más pobres en comparación con aquellos ciclos en los que sí se realiza una estimulación ovárica¹³. Posteriormente tiene lugar la fecundación del ovocito en condiciones de cultivo *in vitro*. Esta inseminación puede realizarse clásicamente con técnica de FIV mediante el depósito de los gametos en un mismo medio para que dicha inseminación se produzca de forma espontánea, o mediante ICSI (inyección intracitoplasmática) en la cual se introduce un único espermatozoide en el interior del ovocito. La microinyección sólo precisa de un espermatozoide móvil por ovocito, lo cual posibilita el uso de muestras de semen con bajo recuento, baja motilidad o una disminución en el número de espermatozoides con morfología normal.

Una vez obtenidos los embriones, se realiza la transferencia (TE), que es el proceso mediante el cual depositamos en la paciente los embriones generados en el laboratorio. Actualmente sólo se realiza TE intrauterina, puesto que las demás formas de TE no han demostrado una mejora en los resultados ¹⁴.

- Donación de ovocitos: este grupo de tratamientos comparten como característica principal que los gametos femeninos, los ovocitos, proceden de una mujer distinta a la cual va a gestar. Esta técnica ha ido difundiéndose ampliamente desde sus orígenes debido a sus buenos resultados y a la ampliación de sus indicaciones.

Las indicaciones para la donación de óvulos incluyen:

- Mujeres sin función ovárica
 - Fallo ovárico primario: disgenesias gonadales puras, síndrome de Turner, síndrome de Swyer, etc.
 - Fallo ovárico prematuro: hereditario (síndrome X frágil) iatrogénico, autoinmune, metabólico, infeccioso, etc.
- Mujeres con función ovárica
 - Alteraciones genéticas
 - Fallos repetidos en TRA (baja respuesta, mala calidad ovocitaria, fallo fecundación, de implantación)
 - Mujeres mayores de 40 años
 - Abortos de repetición

De acuerdo con la legislación vigente en España, las donantes de ovocitos deberán cumplir los siguientes requisitos ¹⁵:

- Edad entre 18 y 35 años.
- Cariotipo normal.
- Estudio negativo para sífilis, toxoplasma, rubeola, gonorrea, clamidia, hepatitis B y C y VIH.
- Buen estado psicofísico.
- Historial negativo para enfermedades de transmisión genética.

2.2 Situación actual de la reproducción asistida en nuestro país

Prácticamente de forma simultánea al desarrollo de las TRA, se han ido creando a nivel nacional e internacional registros de estas técnicas, que permiten evaluar aspectos como eficacia, implantación y seguridad. Existen registros de TRA en numerosos países, los cuales se agrupan a su vez en registros regionales, y todos éstos en el registro mundial de TRA. El registro mundial se denominó en un primer momento como “International Working Group for Registers on Assisted Reproduction (IWGROAR)”, y desde 2001 se denomina como “International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART)”. En España, la SEF, edita anualmente registros nacionales sobre TRA.

Según datos extraídos de los registros del ICMART, en 2007 se comunicaron un total de 1.251.881 ciclos a nivel mundial, lo que supuso un incremento de un 19,2% con respecto al año previo ¹⁶. En 2008 el

número de ciclos comunicados a nivel mundial fue de 1.364.943 ¹⁷, en 2009 de 1.452.910, y en 2010 el número total de ciclos comunicados fue de 1.643.456 lo que refleja una tendencia clara del aumento de la incidencia de TRA a nivel mundial. En cuanto a nuestro país, en 2007 se comunicaron un total de 88.957 ciclos, mientras en que en 2008 esta cifra fue de 76.529, de 81.808 en 2009 y de 85.749 en 2010.

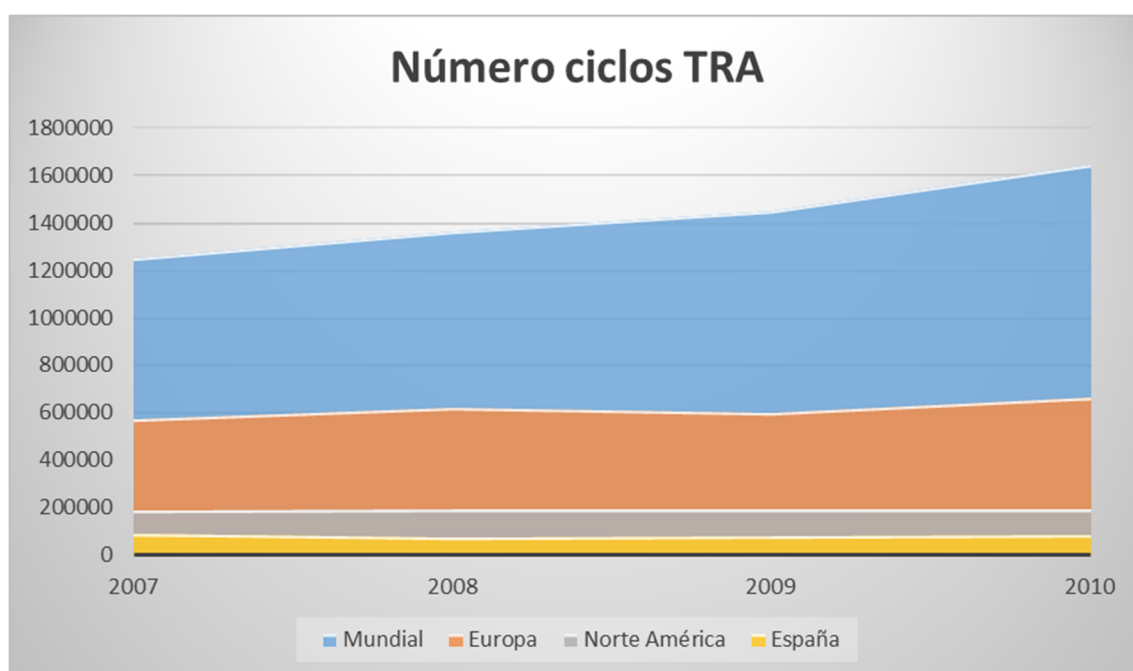


Figura 6. Evolución número de ciclos de TRA a nivel mundial, Europa, Norte América y España, entre los años 2007-2010. Elaboración propia.

En cuanto a la situación en nuestro país, la SEF edita anualmente registros ¹⁸ sobre las actividades en reproducción asistida. En su informe anual de 2014, contó con la participación de 219 centros. Se detalla que en ese año se realizaron en nuestro país un total de 34.342 transferencias en ciclos de FIV/ICSI, con 62.140 embriones transferidos, lo que supuso una media de 1,8 embriones por transferencia. El 68,2% de las transferencias fueron de 2 embriones. Además se realizaron 19.549 transferencias embrionarias procedentes

de embriones criopreservados, con un total de 32.697 embriones lo que representa una media de 1,7 embriones por transferencia. El 57,5% de las transferencias fueron de 2 embriones. A esto hay que sumarle 13.083 transferencias embrionarias procedentes de ciclos de ovodonación, lo que supuso un total de 23.486 embriones que representa una media de 1,8 embriones por transferencia, más 20.228 embriones en 12.121 transferencias de ciclos de ovodonación con criopreservación, lo que representa una media de 1,7 embriones por transferencia. El 55,7% de las transferencias de criopreservados fueron de 2 embriones, frente al 73.2% en fresco. A estos datos hay que sumarlos otro tipo de tratamientos, como los ciclos para acumulación de ovocitos, diagnóstico genético preimplantacional, etc. Todos estos datos sumarían un total de 116.688 ciclos FIV/ICSI realizados en España durante el año 2014. Esto supone un notable incremento respecto al número de ciclos de 2013, que fue de 78.942.¹⁹

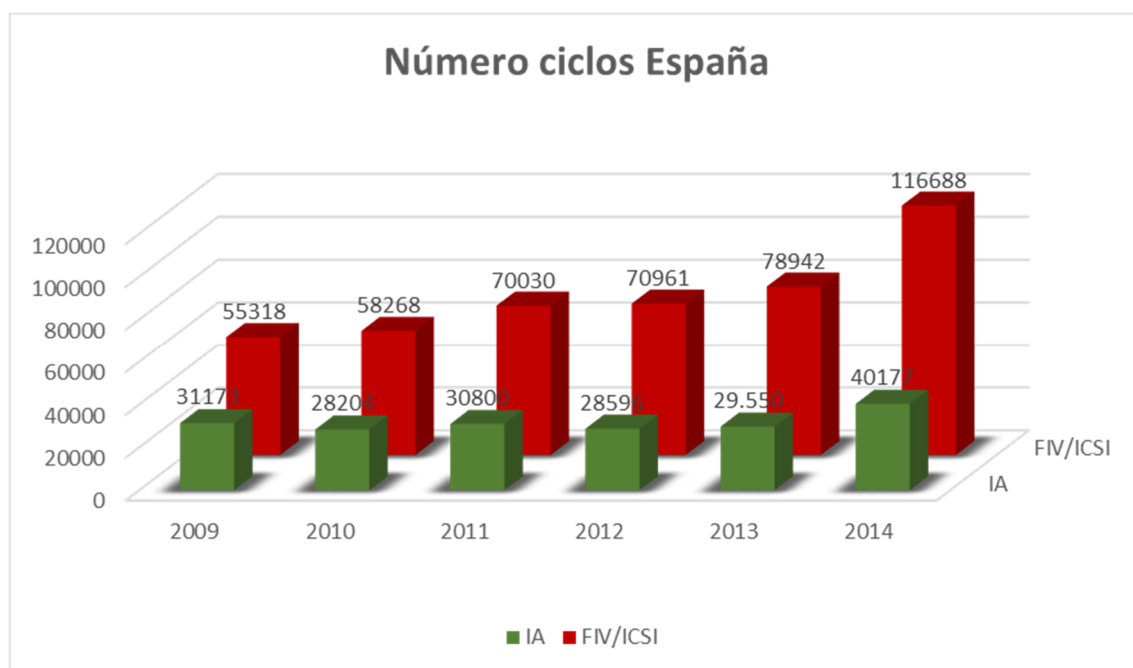


Figura 7. Evolución número de ciclos FIV/ICSI e IA en España 2009-2014.
Datos del registro anual de la SEF. Elaboración propia

Dentro de los datos recogidos por la SEF en sus registros anuales, desde 2013 se incluye, además de los nacimientos, el número de malformaciones (malformaciones mayores y menores), interrupciones legales del embarazo (ILEs) y fallecidos.

	CICLOS	NACIMIENTOS	MALFORMACIONES	MORTALIDAD	ILE
2014	116688	23908	956 (4%)	147 (0,6%)	183
2013	78942	8543	324 (3,8%)	61 (0,7%)	74

Figura 7. Datos ciclos FIV/ICSI 2014-2013 España

(Fuente registro anual SEF. Elaboración propia)

	CICLOS	NACIMIENTOS	MALFORMACIONES	MORTALIDAD	ILE
2014	40177	4345	79 (1,8%)	28 (0,6%)	45
2013	29550	2606	35 (1,7%)	18 (0,8%)	19

Figura 8. Datos ciclos IA España

(Fuente registro anual SEF. Elaboración propia)

2.3 Técnicas de reproducción asistida: resultados obstétricos y perinatales

Es indudable el beneficio que el desarrollo de TRA ha supuesto para millones de parejas en todo el mundo. Pero también de forma paralela a su desarrollo, aunque quizás no siempre a la misma velocidad, ha existido una preocupación acerca de la seguridad de dichas técnicas. Tal y como se ha descrito, la creación de sociedades científicas así como de registros de actividad, ha permitido estudiar esta seguridad.

Una de las primeras asociaciones descritas fue la de mayor tasa de gestaciones múltiples en relación con el uso de técnicas de reproducción asistida ²⁰, y una mayor incidencia de eventos adversos en estas gestaciones múltiples ^{21,22}. Esta evidencia ha llevado desde numerosas sociedades y colectivos científicos a abogar cada vez más por lograr gestaciones únicas, apostando por disminuir la tasa, que es aún inaceptablemente alta, de gestaciones múltiples, y promoviendo la transferencia de un solo embrión (SET o single embryo transfer), para, manteniendo buenos resultados en cuanto a tasas de gestación se refiere, evitar los resultados adversos derivados de las gestaciones múltiples ²³⁻²⁶.

Otros autores, postularon ya en los comienzos de los tratamientos de reproducción, que podría existir una relación entre estas técnicas y peores resultados perinatales ²⁷, y otros concluyeron que no existía tal asociación ²⁸. Así mismo, otros grupos establecieron que la causa no era el uso de TRA si no la esterilidad subyacente ^{29, 30}.

El estudio de Hayasi, de la Sociedad Japonesa de Ginecología y Obstetricia, incluyó una cohorte de 242.715 mujeres con gestaciones únicas, y concluye que la mayor prevalencia de resultados obstétricos y perinatales adversos observados, pueda deberse a factores maternos y/o de la esterilidad subyacente más que al uso de TRA ³¹. Un trabajo reciente, publicado en septiembre de 2016 por el grupo de Qin, establece que ambos factores, la propia técnica de reproducción y por otro lado la esterilidad subyacente, son la causa de una mayor tasa de eventos adversos ³².

A pesar de que muchos de los primeros estudios realizados en este campo carecían de un diseño metodológico adecuado, incluyendo pocos pacientes, o no teniendo en cuenta los posibles múltiples sesgos de selección o factores de confusión, cada vez han sido más los estudios y meta-análisis que concluyen que sí existe una asociación entre gestaciones únicas mediante TRA y peores resultados obstétricos y/o perinatales ³³⁻⁴¹. Todos los grupos apuestan en este sentido por continuar investigando a este respecto para poder minimizar los riesgos, además de informar a las parejas que se someten a TRA. Se ha intentado, además, dilucidar si existe una mayor asociación con algún tipo concreto de TRA, siendo en este punto contrarias las conclusiones. Hay estudios que hablan de una mayor asociación según la TRA ⁴², especialmente en lo referente a ICSI y a ovodonación ⁴³. Otros, como el grupo de Bonduelle, uno de los primeros estudios realizados a este respecto, no encontraron dicha asociación, al comparar los resultados de ICSI frente a FIV convencional ⁴⁴⁻⁴⁶. Tampoco parece probado que otros procedimientos, como el diagnóstico genético preimplantacional, puedan incrementar la aparición de resultados adversos ⁴⁷, aunque son necesarios más estudios.

¿Cuáles son, por tanto, y a qué nos referimos al hablar de peores resultados obstétricos y perinatales? Uno de los principales efectos estudiados es una mayor tasa de prematuridad y menor peso al nacimiento de gestaciones logradas mediante TRA. Los primeros estudios en relación a ello, concluyeron que efectivamente se objetivaba dicha asociación, pero ésta era atribuible a una mayor tasa de gestaciones múltiples (que per se han demostrado tener mayores tasas de prematuridad y recién nacidos de bajo peso que las gestaciones únicas). Sin embargo, fueron surgiendo estudios que reflejaban que, a la hora de comparar gestaciones únicas mediante reproducción asistida con gestaciones únicas espontáneas, en el primer grupo sí se observaban mayores tasas de prematuridad y menores pesos al nacimiento ⁴⁸⁻⁵¹. Estos trabajos apuntan no solo al uso de TRA, que sí sería la principal etiología, si no que la coexistencia de otros factores, tales como la propia infertilidad subyacente, historia obstétrica, manipulaciones cervicales, etc. podrían contribuir a dichos resultados. Otros trabajos, sin dudar de los resultados que apuntan efectivamente a mayores tasas de prematuridad y bajo peso, dan una mayor importancia a la esterilidad, siendo ésta la principal responsable de los eventos adversos por encima del uso de TRA ⁵²⁻⁵⁴. Un reciente meta-análisis llevado a cabo por el grupo de McDonald ⁵⁵, incluye diecisiete estudios, con un total de 31.032 gestaciones únicas mediante FIV, comparándolas con 81.119 embarazos únicos espontáneos, y llega a la conclusión de que el grupo de TRA presenta un mayor riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer, muy bajo peso al nacimiento, y crecimiento intrauterino retardado. Es por ello que numerosos autores propugnan, dada la dificultad en general para predecir el riesgo de recién nacido de bajo peso y de parto prematuro, considerar a las gestaciones mediante TRA, como de riesgo para dichos eventos.

Otra variable a estudio, es la prevalencia de diabetes gestacional (DG). La diabetes gestacional se define como la aparición de una intolerancia a los hidratos de carbono, diagnosticada durante la gestación, independientemente de que precise para su control del uso de insulina o no. Durante la gestación, a partir del 2º trimestre, aparece una resistencia periférica a la insulina, debida a la presencia de altos niveles de hormonas diabetógenas, tales como la progesterona, cortisol, lactógeno placentario o prolactina entre otras. Esta circunstancia, junto con un mayor requerimiento de energía e insulina por el aumento de peso durante el embarazo, se une a la aparición además de una disminución de la tolerancia a la glucosa. Así, la mayoría de las gestantes responden con un incremento en la secreción de insulina, pero no todas son capaces de regular la respuesta, lo que da lugar a la aparición de hiperglucemias postprandiales e hipoglucemias en ayuno. Esta alteración no conlleva afortunadamente en la mayoría de los casos a embriopatías diabetógenas, ya que suele aparecer cuando ya ha finalizado el proceso de organogénesis, aunque sí puede dar lugar a complicaciones potencialmente graves tanto maternas como fetales. La prevalencia en nuestro medio es relativamente alta, entre un 6-10%. La edad materna avanzada es, entre otros, un factor de riesgo para su aparición. Es por ello que en gestaciones mediante TRA sea especialmente relevante su detección temprana, y sea de interés saber si la propia TRA aumenta per se su incidencia. El estudio publicado por Ashrafi y cols. llega a la conclusión de que existe una mayor incidencia de DG en el grupo de pacientes sometidas a FIV/ICSI y a IA frente al grupo de gestaciones espontáneas (43% y 26%, respectivamente, frente a 10%) ⁵⁶. Apuntan también a que el mayor uso de progesterona en gestaciones mediante TRA podría así mismo incrementar la incidencia de DG. No obstante, a

pesar de haber intentado minimizar los posibles factores de confusión entre grupos, las conclusiones deben de valorarse con cautela, por el bajo número de pacientes incluidas. Otro estudio publicado por Szymanska ⁵⁷, en cambio, no encontró diferencias en cuanto a incidencia de DG, y en otro trabajo publicado por el grupo de Wang ⁵⁸, a pesar de sí hallar una mayor prevalencia de DG en el grupo de TRA, y habiendo analizado un amplio número de pacientes (400.392), concluye que numerosos factores como la falta de estratificación en cuanto a peso, edad o hábito tabáquico puede limitar sus conclusiones.

Uno de los eventos obstétricos adversos que más preocupa en el control gestacional, es el riesgo de desarrollo de preeclampsia. Se define preeclampsia dentro del grupo de estados hipertensivos del embarazo (EHE), como hipertensión (considerada como valores superiores a 140/90 mmHg) que aparece durante la gestación y posteriormente a la semana 20, y que se acompaña de proteinuria y/o edema y/o estudio Doppler de arterias uterinas patológico ⁵⁹. Su etiología se define como multifactorial, contribuyendo a su aparición factores placentarios (vasculares e inmunológicos), maternos (raza, edad, hipertensión, etc.) y disfunción endotelial. Las alteraciones vasculares y de placentación, se han asociado al uso de TRA, y por tanto se ha estudiado su posible relación con una mayor incidencia de preeclampsia. Un estudio del grupo CoNARTaS (base de datos para el estudio de gestaciones mediante TRA que agrupa a los países nórdicos, Dinamarca, Suecia, Noruega y Finlandia), concluyó que existía un mayor riesgo de desarrollo de estados hipertensivos del embarazo asociado al uso de criopreservación ovocitaria, especialmente cuando esto derivaba en gestaciones múltiples, y sin embargo no hallaron diferencias al comparar ciclos en fresco frente a gestaciones espontáneas ⁶⁰. En el estudio publicado por Woldringh ⁶¹, la mayor

incidencia de preeclampsia se asocia con el tipo de estimulación y respuesta ovárica, así una baja respuesta ovárica se asocia con un mayor riesgo de preeclampsia. Por contra, el grupo de Van Disseldorp no encontró diferencias al comparar mujeres normorrespondedoras frente a baja respuesta en cuanto a incidencia de preeclampsia ⁶². Un mayor número de estudios apuntan a que las técnicas de ovodonación, por su actuación a modo de aloinjerto, y sus implicaciones inmunológicas, sí parecen tener una mayor incidencia de preeclampsia, al compararla tanto con grupos de gestaciones espontáneas como con el resto de TRA ⁶³⁻⁶⁷. Estos hallazgos, apoyarían la llamada “teoría inmunológica” como etiología prevalente de preeclampsia en este grupo, sugiriendo que la intolerancia inmunológica entre madre y feto supondría un mayor riesgo de esta patología.

Las TRA se han asociado con las llamadas malformaciones epigenéticas. La epigenética se refiere al conjunto de cambios que tienen lugar en los organismos y que están causados por la modificación en la expresión de los genes, más que en la alteración del código de éstos, y que no siguen las leyes mendelianas. El “imprinting”, en genómica, se refiere al proceso epigenético en el cual la expresión específica de un alelo depende de la herencia parental, es decir, se expresa o no en función de si la herencia es paterna o materna. A pesar de que los humanos sólo tenemos una minoría de los genes con *imprinting*, los que han sido identificados están relacionados con el crecimiento prenatal y el desarrollo neurológico. Las mutaciones en estos genes con imprinting, o de los centros que controlan su reproducción, se asocian con el desarrollo de síndromes de imprinting o, mal llamados, epigenéticos ⁶⁸. En total son 9 los síndromes epigenéticos por imprinting que han sido descritos, si bien de esos, solo

tres han sido relacionados con el uso de técnicas de reproducción asistida ⁶⁹.

- Síndromes por alteraciones en la impronta:
 - Sd. Beckwith-Wiedemann
 - Sd. Angelman
 - Sd. Hipometilación materna
 - Sd. Prader-Willi
 - Sd. Russell-Silver
 - Disomía cromosoma 14 uniparental (materna o paterna)
 - Pseudohipoparatiroidismo tipo 1b
 - Diabetes neonatal transitoria

La relación entre el desarrollo de estas patologías y el uso de TRA es controvertido. Por un lado, son patologías cuya incidencia se estima en <1/12.000 nacidos, lo que supone que estén catalogadas como enfermedades raras, y su diagnóstico tanto pre como postnatal sea, en ocasiones, difícil. Esto hace que los estudios que hay disponibles hasta el momento, sean cuestionables por el número de pacientes incluidos. El estudio holandés de grupo de Doornbos ⁷⁰ concluye que aunque a priori parece objetivarse una mayor incidencia en gestaciones mediante TRA de Sd. de Angelman y Sd. de Beckwith-Wiedemann, cuando esto se corrige en base a las causas de infertilidad subyacente, no se objetiva una mayor incidencia. Otros estudios, sin embargo, sí establecen una asociación, y todos concluyen que es necesario llevar a cabo estudios con mayor potencia y mejor diseño para establecer claramente una relación de causalidad ⁷¹⁻⁷⁵.

Dentro de los posibles riesgos relacionados con el uso de TRA, se ha postulado también una asociación con una placentación anómala. La etiología de esta alteración en la formación y desarrollo de la placenta no es bien conocida, si bien una de las teorías más ampliamente difundidas apuesta por una alteración en la invasión trofoblástica⁷⁶. Las alteraciones descritas incluyen una asociación con mayor incidencia de placenta previa, inserción velamentosa de cordón, vasa previa y mayor grosor placentario. Se define placenta previa como aquella que se inserta de manera total o parcial en el segmento inferior uterino. Puede clasificarse como placenta previa oclusiva total o parcial, y su prevalencia se estima entorno a un 0,25-0,5% para gestaciones únicas. Factores como cirugías uterinas previas (incluyendo cesárea), edad materna, multiparidad, tabaquismo, o razas negra y asiática parecen aumentar su prevalencia. Hablamos de inserción velamentosa de cordón cuando en lugar de insertarse el cordón en la placenta en el centro de ésta, lo hace a nivel de las membranas ovulares. La inserción velamentosa de cordón es un requisito para la aparición de vasa previa, que ocurre cuando estos vasos con inserción aberrante y no protegidos por la gelatina de Wharton, se sitúan por delante de la presentación fetal, pudiendo dar lugar si se produce su rotura a un desenlace ominoso para el feto. En un estudio llevado a cabo por el grupo de Joy⁷⁷ se concluye, tras un examen anatomopatológico de placentas provenientes de gestaciones espontáneas y de TRA, que en el grupo de TRA se objetivó un mayor grosor placentario y mayor incidencia de hematomas. Está descrita en la literatura una mayor incidencia de eventos obstétricos adversos en relación a mayor grosor placentario. No obstante, esta conclusión debe aceptarse con cautela dado el bajo número de muestras analizadas. En el estudio publicado por el grupo de Romunstad⁷⁸, concluyen que existe un mayor riesgo de placenta previa en las gestaciones logradas mediante TRA. Para ello, analizó un total de 845.384 embarazos

registrados en Noruega entre los años 1988 y 2002 y se comparó, por un lado, la incidencia de placenta previa en gestaciones espontáneas versus TRA. Por otro lado, y para eliminar factores de causalidad asociados a la infertilidad subyacente, características inherentes a las propias pacientes, etc., comparó un total de 1.349 embarazos consecutivos. Es decir, en una misma paciente que hubiera tenido una gestación espontánea y otra mediante TRA evaluó el riesgo de placenta previa. Así, estimó que al comparar gestaciones espontáneas versus TRA en distintas pacientes, el riesgo en el grupo de TRA era hasta 6 veces mayor. Comparándolo en la misma paciente, el riesgo en gestaciones mediante TRA era tres veces mayor que en gestaciones espontáneas. Otros estudios encuentran una asociación entre el uso de TRA y el hallazgo de vasa previa. Esta condición, tiene una incidencia muy baja, estimada en uno de cada 2.000 a 7.000 embarazos, sin embargo, parece más elevada en gestaciones mediante reproducción asistida ⁷⁹⁻⁸². Además esta mayor incidencia de alteraciones en la placentación podría conllevar un mayor riesgo de hemorragia obstétrica en los embarazos mediante TRA, tanto de metrorragias durante el curso de la gestación, como abruptio o desprendimiento de placenta, o hemorragia postparto ⁸³.

El objetivo primordial de los tratamientos de reproducción asistida, se ha resumido en numerosas ocasiones con la frase de lograr “un niño sano en casa”. Es por eso que la preocupación no solo por la eficacia, sino por la seguridad del uso cada vez más extendido de estas técnicas, sea así mismo cada día más importante. Además de la aparición de una mayor incidencia de eventos obstétricos adversos, concierne también el desarrollo perinatal e infantil. Una de las asociaciones descritas en este campo es la prevalencia de neoplasias entre los nacidos mediante TRA. Cabe decir, que salvo aquellas que se

presentan en las primeras décadas de la vida, dado que el primer “bebé probeta” nació en 1978, serán necesarios estudios posteriores para el análisis de otro tipo de cánceres. Además de una posible o no asociación con un incremento de la prevalencia de neoplasias entre los recién nacidos mediante TRA, se ha investigado también si las mujeres sometidas a estimulaciones son susceptibles de un mayor riesgo para el desarrollo de tumores. Los estudios realizados en búsqueda de una relación entre la estimulación ovárica subsecuente a las TRA y el posterior desarrollo de tumores ginecológicos, tales como neoplasias ováricas, uterinas o mamarias, no parecen encontrar una asociación clara, aunque en ciertos subgrupos si se haya objetivado un incremento en su incidencia ⁸⁴⁻⁸⁶. Todos los autores concuerdan en la necesidad de ulteriores estudios para su confirmación o descarte. En cuanto al desarrollo de neoplasias entre los recién nacidos, hay numerosos trabajos que hablan de una mayor prevalencia en el grupo de TRA de retinoblastoma. Hay que tener en cuenta que el retinoblastoma es el tumor ocular más frecuente per se entre la población infantil, y no obstante, su incidencia se sitúa en 1 de cada 15.000-20.000 nacimientos, lo que supone un total de un 11% de todos los tumores diagnosticados durante el primer año de vida ⁸⁷. El diagnóstico de varios casos de retinoblastoma entre cohortes de recién nacidos mediante TRA, hizo saltar las alarmas ante una posible mayor incidencia debida al uso de TRA. Los trabajos realizados en este campo hasta el momento, no parecen sin embargo avalar una clara asociación, y son necesarios más estudios al respecto. ⁸⁸⁻⁹¹

Un impedimento similar al que encontramos a la hora de estudiar la aparición de neoplasias, es el que aparece al analizar el desarrollo psicológico de los nacidos mediante TRA. Son necesarios estudios amplios, y que se desarrollen durante años, para poder establecer si

existe algún tipo de alteración a este nivel. Uno de los primeros estudios que hizo saltar posibles alarmas a este respecto, fue el elaborado por Bowen ⁹² y cols. en 1998. En este estudio se llegó a la conclusión de que los recién nacidos de gestaciones mediante TRA lograban una menor puntuación en el test de Bayley (Escala de Bayley de Desarrollo Infantil) mediante el cual se obtenía un MDI (índice de desarrollo mental). Al comparar las puntuaciones alcanzadas por 89 niños de un año concebidos mediante ICSI con 84 mediante FIV convencional y frente a 80 nacidos de gestaciones espontáneas, se obtuvieron resultados claramente peores en el grupo de TRA. El MDI de Bayley fue significativamente menor en las gestaciones mediante ICSI que en aquellas que se lograron mediante FIV convencional o de forma espontánea. (Puntuación de 95,9 [SD 10,7], frente a 101,8 [8,5], y 102,5 [7,6], respectivamente, con una $p < 0,0001$, estadísticamente significativo). Además se describe que 15 (17%) de los 89 niños de un año del grupo de ICSI mostraban un retraso significativo del desarrollo (MDI < 85) al año de edad comparado con 2 (2%) de los 84 niños del grupo de FIV y con 1 (1%) de los 80 niños incluidos en el grupo de gestaciones espontáneas ($p < 0,0001$). Este estudio y sus conclusiones hicieron que otros grupos mostraran interés por el seguimiento no sólo físico, sino también psicológico, en el desarrollo de los nacidos de embarazos conseguidos mediante TRA. Otro estudio posterior, publicado por Goldbeck en 2009 ⁹³, llegaba también a la conclusión de que las gestaciones mediante ICSI tenían un desarrollo cognitivo más pobre (en este caso evaluado mediante el test de Kauffmann). Este estudio tan solo incluía 69 pacientes, 34 en el grupo ICSI y 35 en el grupo de FIV.

Frente a estos dos estudios, el resto de análisis, revisiones e incluso metaanálisis realizados, no han encontrado diferencias, ni un

peor desarrollo cognitivo en el seguimiento de los nacidos mediante TRA. Una revisión ⁹⁴ publicada en 2008 por Middelburg, y que recopilaba datos de 59 niños, concluyó que no había diferencias en cuanto al desarrollo neuromotor, cognitivo, de lenguaje y habla y de comportamiento. Específicamente centrado en los resultados de las gestaciones mediante ICSI, el estudio del grupo de Agarwal ⁹⁵, tampoco encontró diferencias frente a nacidos de gestaciones espontáneas. Otro estudio publicado por el grupo de Papaligoura, usó el mismo método que el publicado por Bowen en 1998, el test de Bayley, y no encontró, sin embargo, una menor puntuación en las gestaciones mediante TRA, sino que los resultados fueron similares a los concebidos de forma natural ⁹⁶. Otra serie de trabajos, como los realizados por los grupo de Wagenaar, Leslie y Place en 2008 y 2003, y que prolongaban el seguimiento hasta los 5 y 8 años, tampoco hallaron diferencias ⁹⁷⁻⁹⁹. Se han llevado a cabo otros estudios con mayor seguimiento, que se centran fundamentalmente en el desarrollo durante la adolescencia. Cuando se ajustan los resultados en función de la educación recibida, grado sociocultural de los progenitores, etc. tampoco se describen diferencias significativas entre nacidos mediante TRA y de gestaciones espontáneas ¹⁰⁰⁻¹⁰². En cuanto a parálisis cerebral, un estudio publicado en Lancet en 2002 por el grupo de Strömberg ¹⁰³ establecía que los recién nacidos mediante TRA tenían un mayor riesgo de sufrir parálisis cerebral debido a la mayor proporción de gestaciones múltiples, bajo peso, prematuridad, y otros factores, por lo que recomendaban la transferencia de un solo embrión, para lograr gestaciones únicas, lo que disminuye la tasa de complicaciones. Por último, un estudio y una revisión ¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ acerca de la posible asociación entre TRA y el desarrollo de trastornos del espectro autista, concluyeron que no se objetivó dicha asociación. No obstante, todos los autores coinciden en la necesidad de proseguir con estudios más amplios y mejor diseñados, limitando los factores de

confusión posibles, y que permitan continuar con el desarrollo de TRA de forma eficaz y segura.

OBJETIVOS

En base a todos los datos anteriormente expuestos, se plantea en este estudio analizar si las gestaciones únicas, conseguidas mediante técnicas de reproducción asistida, presentan peores resultados obstétricos y/o perinatales que las gestaciones únicas espontáneas.

Por ello se define como objetivo principal determinar si existe una mayor prevalencia en la cohorte expuesta (gestaciones mediante TRA) que en la cohorte no expuesta (gestaciones espontáneas) de eventos obstétricos adversos durante el curso de la gestación, tal y como se enumeran en la siguiente tabla.

Parto prematuro	Amenaza de aborto	Aborto tardío
Diabetes gestacional	Placenta previa	Estados hipertensivos del embarazo
Defectos del crecimiento	Arterias uterinas patológicas	Oligoamnios
Polihidramnios	Vasa previa	Colestasis

Figura 9. Variables a estudio

Pesario, cerclaje	Abruptio	Acretismo
Atonía uterina	Amenaza de parto prematuro	Inserción velamentosa

Se define como objetivo secundario determinar si existen diferencias en ambas cohortes en cuanto a la vía del parto, sexo del recién nacido, edad gestacional al nacimiento, peso, pH de sangre de cordón umbilical.

Por último, como objetivo terciario, se describe la prevalencia de malformaciones congénitas, así como de otros hallazgos descritos en la evolución de la cada paciente incluida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha elaborado un estudio de cohortes retrospectivo, en el cual se define como cohorte expuesta el grupo de gestaciones únicas conseguidas mediante técnicas de reproducción asistida, y como cohorte no expuesta el grupo de gestaciones únicas espontáneas.

Para definir ambos grupos se seleccionó a todas las pacientes que se habían realizado la ecografía del primer trimestre o de semana 12 en el Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda, Madrid), entre los años 2008 y 2011 ambos inclusive. Este grupo estaba constituido por un total de 9.462 pacientes.

Para definir la cohorte expuesta, y como criterios de exclusión, se han propuesto:

- Gestaciones únicas: se excluyen por tanto las gestaciones múltiples, ya que actuaría como factor de confusión a la hora de analizar posibles resultados obstétricos adversos, no siendo posible identificar al agente causal, ya que éste pudiera deberse tanto a la multiplicidad per se, como al uso de TRA.
-
- Edad límite de la paciente 40 años: la edad es uno de los factores que influye más notablemente en el desarrollo gestacional. Por tanto a la hora de buscar muestras lo más homogéneas posibles se definió un

límite de edad para ambas cohortes establecido en los 40 años. Como excepción son las gestaciones conseguidas con ovodonación, en las cuales se especifica la edad materna (sin límite) así como la edad de la donante (límite 40).

De este grupo inicial se seleccionaron por tanto todas aquellas pacientes cuya gestación ha sido conseguida mediante TRA (n=474), y finalmente a aquellas cuya gestación es única, y cuya edad es menor a 40 años, lo que supuso una muestra final de 271 pacientes. De éstas, otras 10 pacientes fueron desestimadas por ausencia de datos sobre el seguimiento y desenlace de la gestación. La "N" final del grupo denominado como cohorte expuesta se compone por tanto de un total de 261 pacientes.

Para definir al grupo de cohorte no expuesta, se parte de la misma muestra inicial (pacientes que se realizan la ecografía de primer trimestre o ecografía de semana 12 en el Hospital Universitario Puerta de Hierro durante el periodo comprendido entre los años 2008 y 2012, ambos inclusive). Se preselecciona a todas las pacientes cuya gestación figura en las base de datos PRISCA (programa utilizado en nuestro centro para el cálculo y registro del screening combinado de primer trimestre) como espontánea (se eliminan las gestaciones mediante TRA y aquellas cuyos datos no figuran) y se parte de un total de 8.508 pacientes. De este pool, se obtiene de forma aleatoria y randomizada una muestra definitiva de 400 pacientes (suponiendo la máxima heterogeneidad de la muestra inicial, asumiendo un margen de error del 4.8% para un intervalo de confianza al 95% sería necesaria

una muestra de 398 pacientes, para que ésta pudiera considerarse representativa).

Se definen como variables a estudio las siguientes características de las pacientes (para ambas cohortes, a excepción de tipo de esterilidad y técnica de reproducción, incluidas solo en cohorte expuesta):

- Edad
- Peso
- Tipo de esterilidad
- Técnica de reproducción asistida
- Paridad
- Antecedentes médicos
- Antecedentes gineco-obstétricos
- Curso del embarazo (variables definidas en figura 9. Se describen además todas las patologías recogidas en la historia clínica de las pacientes)
- Riesgo screening combinado para trisomía 21
- Riesgo screening combinado para trisomía 18
- Alteraciones ecográficas
- Realización de cariotipo y resultado
- Resultado perinatal
- Vía de parto
- Sexo recién nacido
- Edad gestacional al nacimiento
- Peso
- pH de sangre de cordón umbilical

Análisis estadístico:

Para realizar el análisis estadístico de los datos obtenidos, se ha utilizado el programa Stata v14.2 ¹⁰⁶.

Se ha realizado en primer lugar una estimación por intervalos de las prevalencias en el grupo TRA, para cada uno de los eventos obstétricos definidos. A continuación, se ha elaborado para cada una de esas variables, tablas de contingencia y posteriormente, para una comparación entre las dos cohortes se ha llevado a cabo una regresión logística univariante, obteniéndose una odds ratio y sus respectivos intervalos de confianza al 95% para cada evento a estudio.

Para elaborar grupos de trabajo lo más homogéneos posible, se ha analizado también la distribución de características como peso y edad en ambas cohortes. Para el estudio de la distribución etaria de los grupos se ha realizado una prueba de T de Student para variables de distribución normal. Se han analizado en dos tiempos las pacientes de ovodonación; para ello en un primer análisis se ha tomado como valor la edad de las pacientes, incluso en los casos de ovodonación, y en un segundo análisis se ha tomado como valor la edad de la donante en ese grupo. Para la distribución del peso se ha realizado así mismo una T de Student.

Se han comparado, además, los pesos de los recién nacidos, para el conjunto de las cohortes y estratificándolo en función de la edad gestacional. Se ha analizado también la edad gestacional en el momento del parto, usándose para comparar las medianas y los

percentiles 25 y 75, una U de Mann-Whitney, que también se ha utilizado para la comparación de los valores de pH de sangre de cordón umbilical.

Para el análisis de variables dicotómicas como el sexo del recién nacido (mujer, varón) y del tipo de parto (vaginal o cesárea) se ha usado la prueba de Chi cuadrado, así como para la comparativa de resultados de screening combinado de primer trimestre. Además, para el tipo de parto, se ha llevado a cabo un análisis mediante regresión logística univariante para obtener las correspondientes odds ratio e intervalos de confianza al 95%.

Por último, se hace un análisis descriptivo, así como un cálculo de prevalencias para el resto de elementos descritos.

RESULTADOS

1. Descripción de cohortes:

a. Cohorte expuesta: Gestaciones mediante TRA

b. Cohorte no expuesta: Gestaciones espontáneas

La cohorte expuesta se compone de 261 pacientes, con una media de edad de 34,9 años (DE 3,28, para un IC 95% (34,50- 35,30) teniendo en cuenta la edad de la donante en los casos de ovodonación, y una media de 35,54 años (DE 3,25, para un IC 95% (35,15- 35,94) si se usa como valor la edad materna y no la de la donante. La cohorte no expuesta está formada por un total de 400 pacientes, con una edad media de 32,02 años, (DE 4,86, para un IC al 95% (31,54 – 32,50).

EDAD	Media	DE	IC 95%	
TRA ovodon	34,9	3,28	34,50	35,30
TRA	35,54	3,25	35,15	35,94
Espontáneas	32,02	4,86	31,54	32,50

Se ha realizado un análisis mediante la prueba de T de Student, para comparar la media de edades entre ambos grupos (grupo TRA tomando como referencia edad de la donante en casos de ovodonación). La diferencia obtenida es de -2,88 años de media (IC al 95% -3,55 - -2,20).

Grupo	Obs	Media	DE	[IC al 95%]
Espontáneos	400	32,023	4,862	31,545 - 32,500
TRA	261	34,904	3,286	34,504 - 35,305
Diferencia		-2,882		-3,555 - -2,208

Otra de las características estudiadas en ambas cohortes es el peso de las pacientes al inicio de la gestación. Para el grupo de gestaciones mediante TRA la media de peso fue de 63,75 kgs, mientras que en el grupo de gestaciones espontáneas, la media fue de 63,89 kgs. Se realizó una comparación de las medias de peso mediante la prueba de T de Student, obteniéndose una diferencia de 0,14 kgs (IC al 95% -1,598 – 1,876), con una $p=0,876$, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

PESO

Grupo	Obs	Media	DE	IC al 95%
Espontáneas	400	63,889	11,652	62,743 - 65,034
TRA	259	63,749	10,166	62,506 - 64,993
Diferencia		0,139		-1,598- -0,875

En el grupo de gestaciones mediante TRA (cohorte expuesta), se estableció la causa de esterilidad.

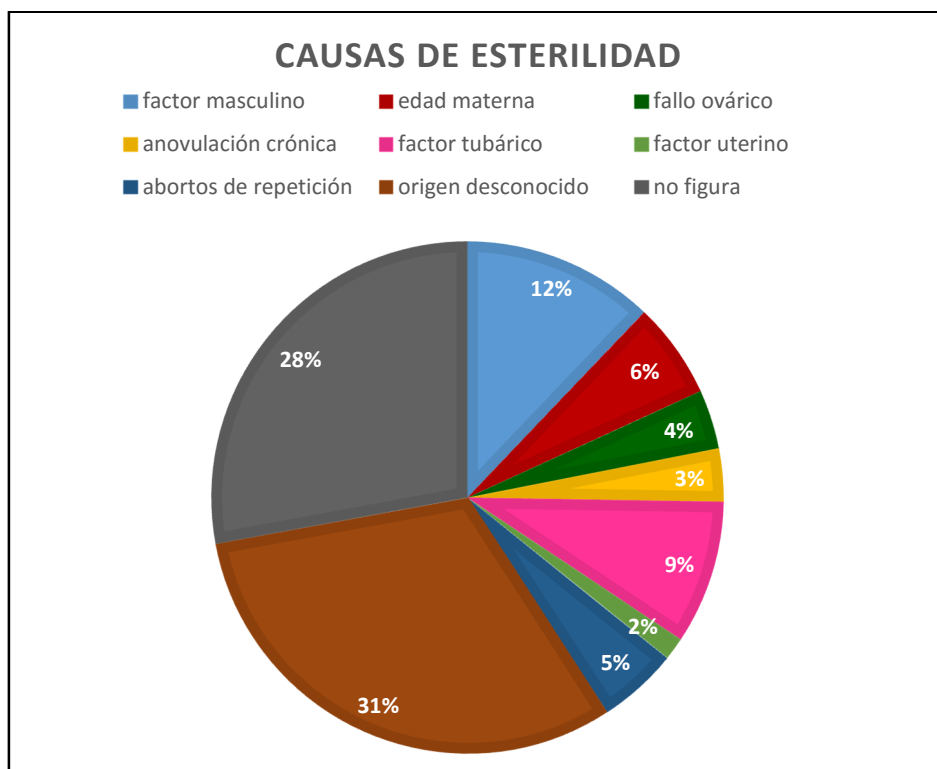


Figura 10. Causas de esterilidad en el grupo de pacientes consideradas como cohorte expuesta (TRA)

Como refleja el gráfico, el 30,97% de las pacientes de la cohorte expuesta, a pesar de los estudios, se englobaron dentro de la denominada esterilidad idiopática o de origen desconocido. En un 27,61% de las pacientes la causa de su esterilidad no estaba reflejada en su historia clínica. Del resto de etiologías la más prevalente con un 12% de las pacientes fue el factor masculino, seguida del factor tubárico, con un 6%. Un 5% fueron catalogadas como abortadoras de repetición, en un 4% la indicación de someterse a TRA fue por fallo ovárico, un 3% por anovulación crónica y un 2% por causas uterinas.

En ambas cohortes se describen las patologías previas de cada paciente, como quedan reflejadas en la siguiente tabla, expresadas en números enteros de pacientes que padecen cada patología descrita, y en el porcentaje que eso representa del total de pacientes de cada cohorte.

<u>PATOLOGÍA</u>	<u>TRA</u>	<u>%</u>	<u>Espontáneas</u>	<u>%</u>
Alteración tiroidea	31	11,88%	22	5,5%
Talasemia	2	0,77%	-	-
Patología ovárica *	12	4,6%	2	0,5%
Trombofilia	6	2,3%	2	-
Enfermedad de Gilbert	2	0,77%	-	-
Otosclerosis bilateral	1	0,38%	-	-
HSIL conización	5	1,91%	2	0,5%
Hipoacusia	2	0,77%	-	-
Lupus	2	0,77%	3	0,75%
Epilepsia	1	0,38%	1	0,25%
DM	4	1,53%	2	0,5%
VHB	1	0,38%	-	-
Neo maligna **	3	1,15%	2	0,5%
Prolapso mitral	1	0,38%	1	0,25%

<u>PATOLOGÍA</u>	<u>TRA</u>	<u>%</u>	<u>Espontáneas</u>	<u>%</u>
Malformación urológica	1	0,38%	-	-
VHC	6	2,3%	-	-
Endocrinopatía	3	1,15%	1	0,25%
Arritmia	2	0,77%	1	0,25%
HTA	2	0,77%	1	0,25%
Sífilis	-	-	1	0,25%
Esquizofrenia	-	-	1	0,25%
Depresión grave	-	-	1	0,25%
Paraplejia	-	-	1	0,25%

* Pacientes con patología ovárica benigna, incluyendo endometriosis.

** Pacientes con neoplasias malignas, incluye en el grupo de TRA un caso de adenocarcinoma de cérvix, un tumor maligno de origen oftálmico y un tercer caso no especificado. En el caso de gestaciones espontáneas un neurinoma del acústico y otra no especificada.

Otro de los parámetros definidos en los dos grupos de pacientes son los antecedentes gineco-obstétricos recogidos en la historia clínica de cada mujer.

Grupo de TRA:

- Abortos previos: 26 pacientes (9,96%)
- Mola: 4 (1,53%)
- Interrupción legal del embarazo (previo) por malformación: 5 (1,53%)
 - o Síndrome de Down
 - o Malformación renal
 - o Atresia esofágica
 - o Trisomía 9
- Embarazo ectópico: 5 (1,92%)
- Aborto tardío: 7 (2,68%)
- Muerte fetal intrauterina: 2 (0,77%)

Grupo de gestaciones espontáneas:

- Abortos previos: 20 (5%)
- Mola: 0
- Interrupción legal del embarazo (previo) por malformación: 3 (0,75%)
- Embarazo ectópico: 3 (0,75%)
- Aborto tardío: 3 (0,75%)
- Muerte fetal intrauterina 1 (0,25%)

Otra de las características descritas es la paridad de cada paciente en ambos grupos. Se objetiva una mayor proporción de multiparidad en el grupo de gestaciones espontáneas, lo cual es explicable debido al hecho de que dicho grupo no presenta esterilidad, y pueden lograr gestaciones espontáneas, mientras que en el grupo de TRA, por definición, estas pacientes no han sido capaces de lograr un

embarazo hasta no someterse a un tratamiento de reproducción, lo que limita o disminuye el número de gestaciones por paciente. Los datos obtenidos en cuanto a paridad son los siguientes:

Grupo cohorte expuesta:

- 209 primigestas (80%)
- 48 secundigestas (18,4%)
- 4 tercigestas (1,5%)

Grupo cohorte no expuesta

- 238 primigestas (59,5%)
- 124 secundigestas (31%)
- 31 tercigestas (7,75%)
- 7 cuatro gestaciones o más (1,75%)

Tipos de técnica de reproducción asistida:

Se ha recogido para cada paciente incluida en la cohorte expuesta el tipo de TRA al que fue sometida. La distribución ha sido la siguiente:

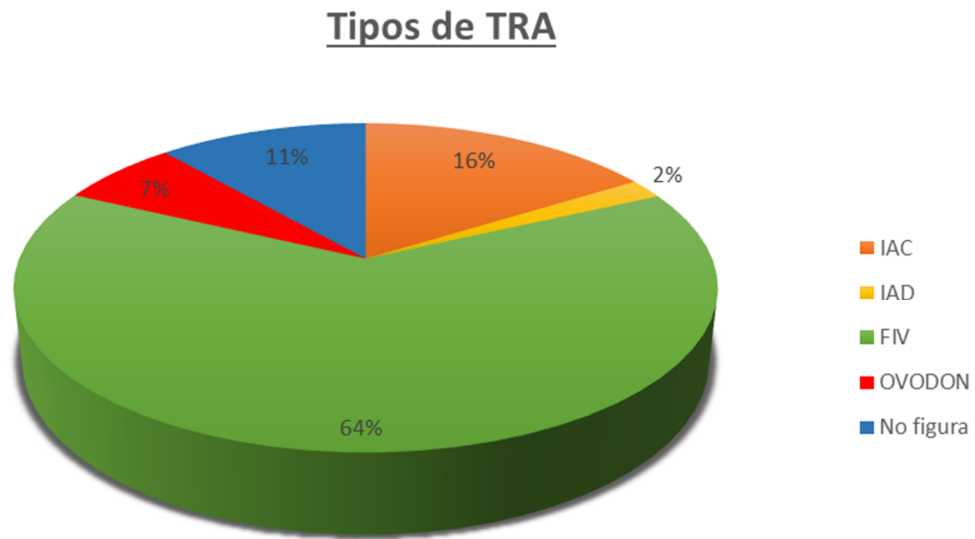


Figura 11. Tipos de TRA en la cohorte expuesta

2. Estudio comparativo y análisis estadístico de los resultados obtenidos

Se analizaron distintas variables, tanto a lo largo del curso de la gestación, como en el parto. En cuanto al parto, se ha realizado un estudio comparativo del tipo de parto (vía vaginal o cesárea), edad gestacional al nacimiento, peso del recién nacido y estratificado en gestaciones a término (mayor o igual a 37 semanas) y pretérmino (por debajo de la semana 37), pH de sangre de cordón y sexo del recién nacido. Los resultados obtenidos son los siguientes:

Tipo de parto:

Se ha realizado en primer lugar una tabla de contingencia en la cual se refleja el número de casos con parto por vía vaginal o por cesárea en el grupo de gestaciones espontáneas y en el grupo de TRA. Posteriormente se ha llevado a cabo un análisis comparativo mediante regresión logística univariante para establecer si hay diferencias entre los grupos. Los resultados son:

	TIPO DE PARTO		Total
	Vaginal	Cesárea	
Espontáneo	334	65	399
	83,71%	16,29%	100%
TRA	184	71	257
	71,98%	28,02%	100%

Odds ratio	P	IC al 95%
1,9998	0,000	1,367 – 2,926

Se ha observado un riesgo en la cohorte expuesta de que el parto sea mediante cesárea frente a parto vaginal de casi dos veces superior a la cohorte no expuesta (odds ratio 1,9998), con un valor de $p=0,000$, para un IC al 95% (1,367 – 2,926), siendo estos resultados estadísticamente significativos. La prevalencia de cesáreas en el grupo de embarazos logrados de forma natural es de un 16,29%, frente a un 28,02% en el grupo de TRA. Existe por tanto, un mayor riesgo de

cesárea entre las pacientes cuyo embarazo fue conseguido mediante TRA.

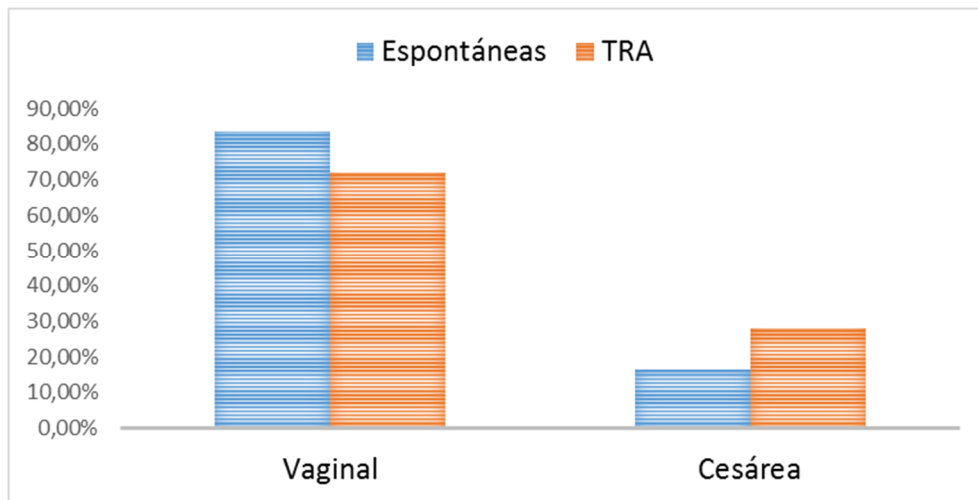


Figura 12. Tipo de parto

Sexo del recién nacido

Se realizó una tabla de contingencia diferenciando a los recién nacidos según su sexo y si pertenecían a la cohorte expuesta o a la no expuesta. Posteriormente para su comparación entre grupos se realizó una prueba de Chi cuadrado de Pearson, para variables dicotómicas.

SEXO RECIÉN NACIDO		
	Varón	Mujer
Espontáneo	227	170
	57,18%	42,82%
TRA	141	114
	55,29%	44,71%
P=0,636		

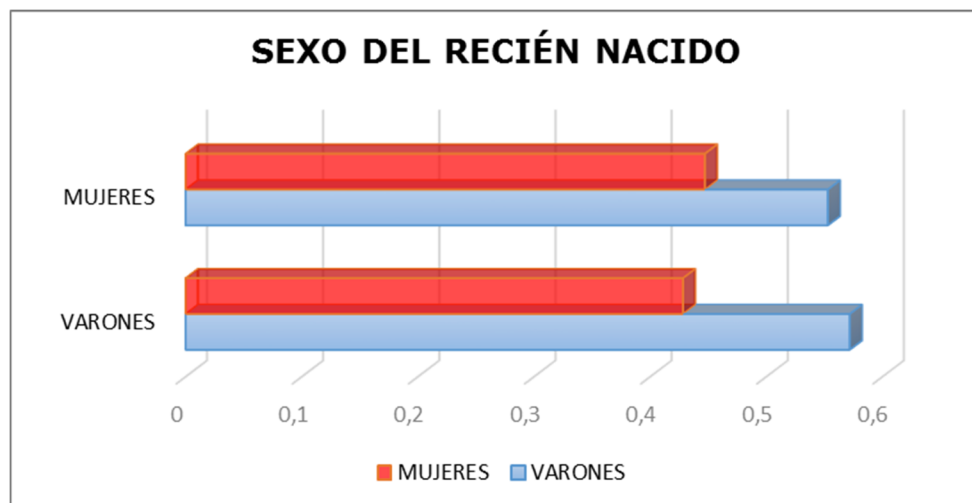


Figura 13. Sexo del recién nacido

No se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la distribución por sexos de los recién nacidos. En el grupo de gestaciones espontáneas el % de recién nacidos varones fue del 57,18% frente al 55,29% del grupo de TRA, un 42,82% de mujeres en la cohorte no expuesta frente a un 44,71% en la expuesta. Al realizar el análisis estadístico mediante la prueba de Chi cuadrado, las diferencias

observadas no muestran significación estadística (con un valor de $p=0,636$).

Edad gestacional

Se han recogido las edades gestacionales al nacimiento en semanas enteras cumplidas para cada una de las pacientes estudiadas. Se ha realizado en primer lugar una tabla de contingencia estableciendo puntos de corte en los percentiles 25, 50 y 75, y posteriormente para su comparación se ha aplicado la prueba de U de Mann Withney.

	N	P25	P50	P75
ESPONTÁNEO	397	39	40	40
TRA	256	39	40	41

En los percentiles obtenidos no se objetivan diferencias para los puntos de corte de percentil 50 ni 25. Sí se observa diferencia para el percentil 75, en el cual, las gestaciones mediante TRA se prolongan de media una semana más. Estos resultados son estadísticamente significativos (valor de $p= 0,0176$).

Peso del recién nacido

Se han recogido todos los pesos de los recién nacidos en gramos. En primer lugar se ha realizado un análisis general de todos los resultados obtenidos en su conjunto, utilizando para ello la prueba de T de Student. Posteriormente se han estratificado en dos grupos, por un lado los nacidos con 37 semanas o más (considerados a término) y

los nacidos por debajo de la semana 37 (pretérmino). Al analizar el conjunto de todos los recién nacidos los resultados obtenidos son los siguientes:

Grupo	Total	Media	DE	IC al 95%
Espontáneo	396	3256,35	451,70	3211,73 - 3300,98
TRA	256	3218,12	503,71	3156,12 - 3280,12
Diferencia		38,23		-36,22 - 112,69
$\Pr(T > t) = 0,3136$				

La diferencia objetivada entre las medias de pesos es de 38,23 gramos, con una $p=0,31$, es decir, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Lo mismo ocurre al analizar las gestaciones con finalización por encima o en la semana 37. La diferencia que se obtiene en las medias de pesos es de 25,05 gramos, no siendo estadísticamente significativa.

Grupo	Total	Media	DE	IC al 95%
Espontáneo	377	3302,76	397,39	3262,52 - 3343,01
TRA	245	3277,72	401,35	3227,21 - 3328,226
Diferencia		25,05		-39,25 - 89,34
$\Pr(T > t) = 0,4446$				

En cambio, al analizar los pesos de las gestaciones con un parto pretérmino sí que encontramos diferencias, teniendo los recién nacidos del grupo de TRA un peso menor, con una diferencia entre las medias obtenidas de 444,78 gramos aunque con una $p=0,05$ (baja potencia estadística, probablemente debido a un número bajo de pacientes incluidos). Como se ha descrito previamente, no se encontraron diferencias en cuanto a la edad gestacional al parto en la franja situada por debajo del percentil 50 ni del percentil 25. Los resultados del análisis de los pesos de los recién nacidos en embarazos finalizados con anterioridad a la semana 37 son los siguientes:

Grupo	Total	Media	DE	IC al 95%
Espontáneo	19	2335,42	488,22	2100,11 - 2570,74
TRA	11	1890,64	716,96	1408,98 - 2372,30
Diferencia		444,78		-5,62 - 895,19
$\Pr(T > t) = 0,0527$				

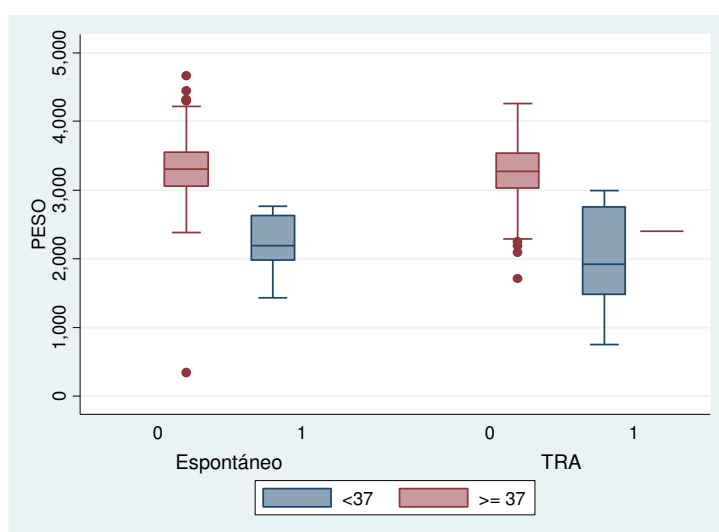


Figura 14. Partos según edad gestacional

Se ha elaborado además una U de Mann - Whitney agrupando las medias de pesos para cada percentil. No hay diferencias observadas entre los grupos.

Medias de pesos de los recién nacidos según percentiles:

	<i>P25</i>	<i>P50</i>	<i>P75</i>
<i>Espontáneo</i>	3034	3283	3540
<i>TRA</i>	2988	3254	3537
<i>Total</i>	3012	3268	3540

Prob > |z| = 0,5809

PH de sangre de cordón umbilical

Se ha elaborado una tabla de contingencia para todos los pH recogidos. Para su comparación se ha utilizado la prueba de U de Mann-Whitney. No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los pHs.

	<i>N</i>	<i>P25</i>	<i>P50</i>	<i>P75</i>
<i>Espontáneo</i>	394	7,25	7,29	7,33
<i>TRA</i>	240	7,24	7,28	7,32

Prob > |z| = 0,3526

Screening combinado del primer trimestre

Se han recogido los índices de riesgo obtenidos para trisomía 21 y para trisomía 18 en el screening combinado realizado junto con la ecografía de semana 12. Se han clasificado los resultados en tres grupos. Riesgo bajo (mayor a 1/1000), riesgo intermedio (1/271-1/999) y riesgo alto (menor 1/270), para trisomía 21 y 18. Los resultados obtenidos se han agrupado elaborando una tabla de contingencia y posteriormente se han comparado las proporciones obtenidas en ambas cohortes mediante la prueba de Chi cuadrado.

	IR T21			IRT18		
	Bajo	Medio	Alto	Bajo	Medio	Alto
Espontáneas	367	27	10	396	3	1
%	91,75	5,75	2,50	99,00	0,75	0,25
TRA	187	47	26	252	6	2
%	71,92	18,08	10,00	96,92	2,31	0,77

Se han incluido todas las pacientes de cada cohorte (400 y 261). Para el cálculo de riesgo de síndrome de Edwards o trisomía 18 no se objetivan diferencias en las proporciones, sin embargo, sí se observa una prevalencia mayor en el diagnóstico de riesgo medio y alto de trisomía 21 (riesgo medio 5,75% en el grupo de gestaciones espontáneas frente a 18,08% en el grupo de TRA, y para riesgo alto 2,5% frente a 10%). Para evaluar si estas diferencias objetivadas tienen significación estadística se ha realizado una prueba de Chi cuadrado, obteniéndose para trisomía 21 una $p=0,000$, y para trisomía

18 una $p=0,149$. No se objetivan diferencias en el riesgo para trisomía 18, pero sí se objetivan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la trisomía 21, siendo mayor la proporción de cribado combinado con riesgo intermedio o alto que en gestaciones espontáneas.

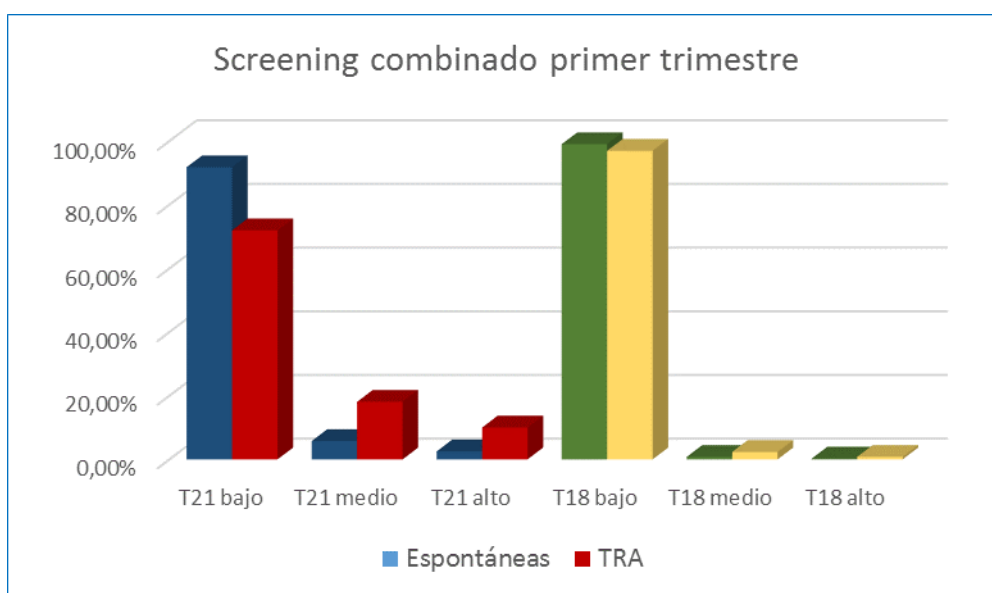


Figura 15. Screening combinado primer trimestre. Comparativo

En cuanto a la realización de pruebas invasivas tras el resultado del screening combinado, para la obtención de cariotipo fetal, se realizaron en el grupo de TRA un total de 22 pruebas invasivas (8,43%). A excepción de 5 pacientes, el resto fueron realizadas por riesgos intermedios o altos en el cribado de primer trimestre. En el grupo de gestaciones espontáneas se realizaron un total de 21 pruebas invasivas (5,25%). De éstas, 10 se indicaron por riesgos intermedios o altos en el cribado de primer trimestre.

Análisis de eventos adversos durante el curso de la gestación:

Se han estudiado un total de 27 variables, durante el curso de la gestación, calculando su frecuencia de aparición durante la gestación en ambas cohortes. Para ello, en primer lugar se ha realizado una estimación por intervalos de prevalencias para cada una de las variables estudiadas, en el grupo de TRA. Se ha elaborado una tabla de contingencia para cada una de las variables, y en aquellas cuya prevalencia era superior a cero en ambas cohortes (se han descartado aquellas variables cuya prevalencia fue cero en alguno de los grupos. Por ejemplo, la variable hiperestimulación ovárica, solo está descrita en el grupo de TRA, con una prevalencia de cero en el grupo de gestaciones espontáneas. No obstante, se detallan los resultados obtenidos para estas variables aunque solo de manera descriptiva). Se ha realizado una regresión logística univariante, así como un Forest plot (diagrama de bosque). Además se han analizado otras 10 variables referentes a eventos perinatales. Se describen así mismo otras patologías que hayan sido recogidas de cada paciente.

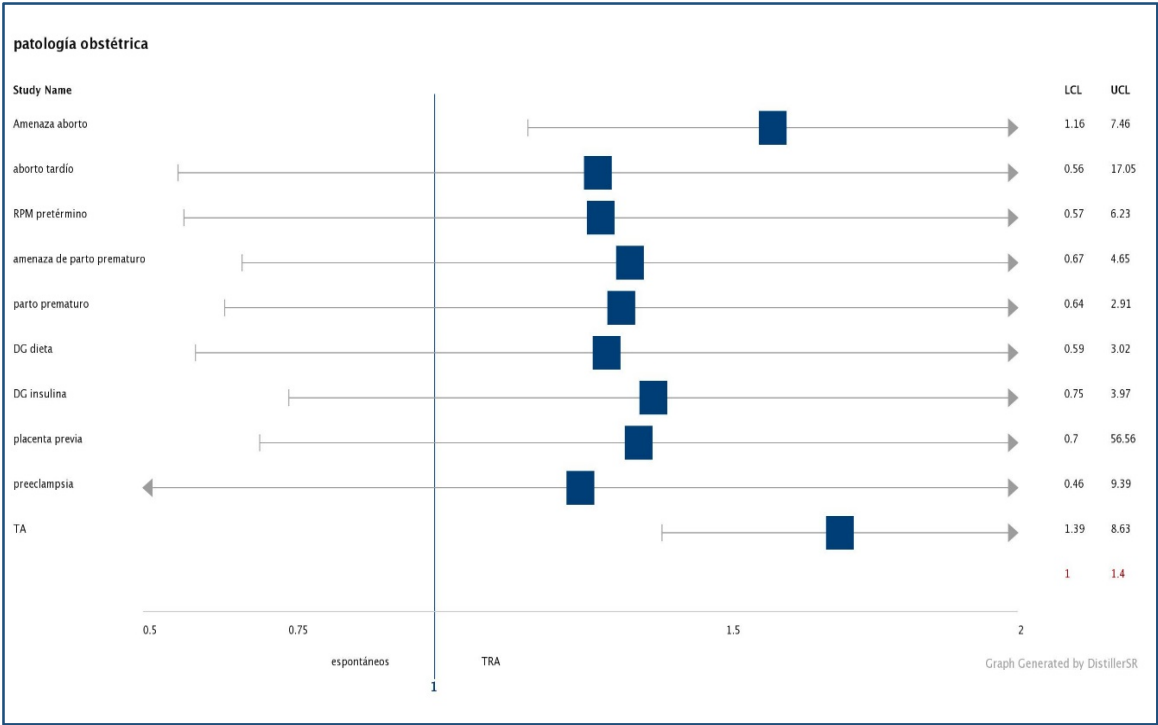
Estimación por intervalos de prevalencias observadas en el grupo de TRA:

Variable	Incidencia	IC95%
Amenaza aborto	4,98%	2,9-8,4
RPM pretérmino	2,34%	1,1-5,1
Parto pretérmino	5,1%	2,9-8,6
Preeclampsia	1,56%	0,6-4,1
TA elevado	5,86%	3,6-9,5
PEG	3,91%	2,1-7,1
Hiperémesis grave	0,77%	0,2-3
Reducción gemelar	2,30%	1,0-5,0
Trombopenia	0,78%	0,2-3,0
Polihidramnios	1,95%	0,8-4,6
Sd. Hellp	0,78%	0,2-3,0
Cerclaje	0,78%	0,2-3,0
Aborto tardío	1,54%	0,6-4,1
APP	3,51%	1,8-6,6
DG dieta	4,31%	2,4-7,6
DG dieta + insulina	8,98%	6,0-13

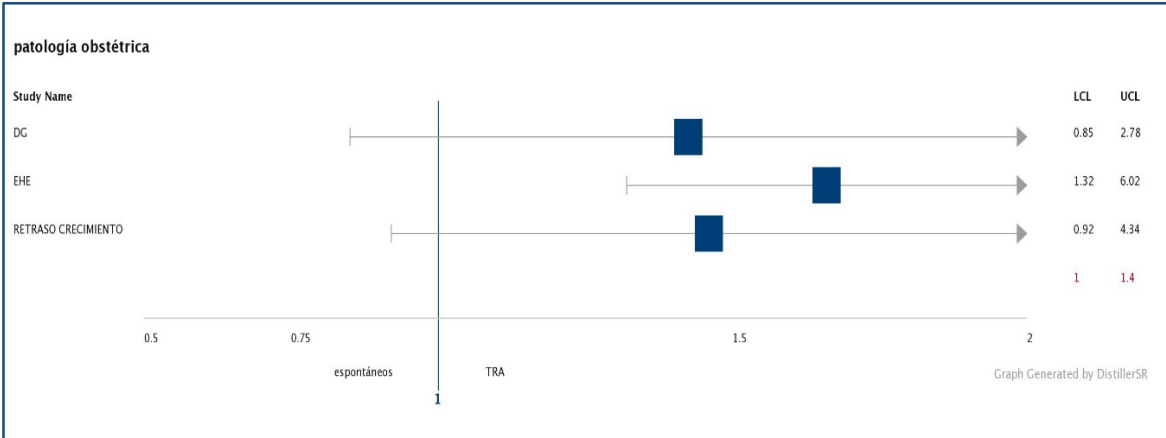
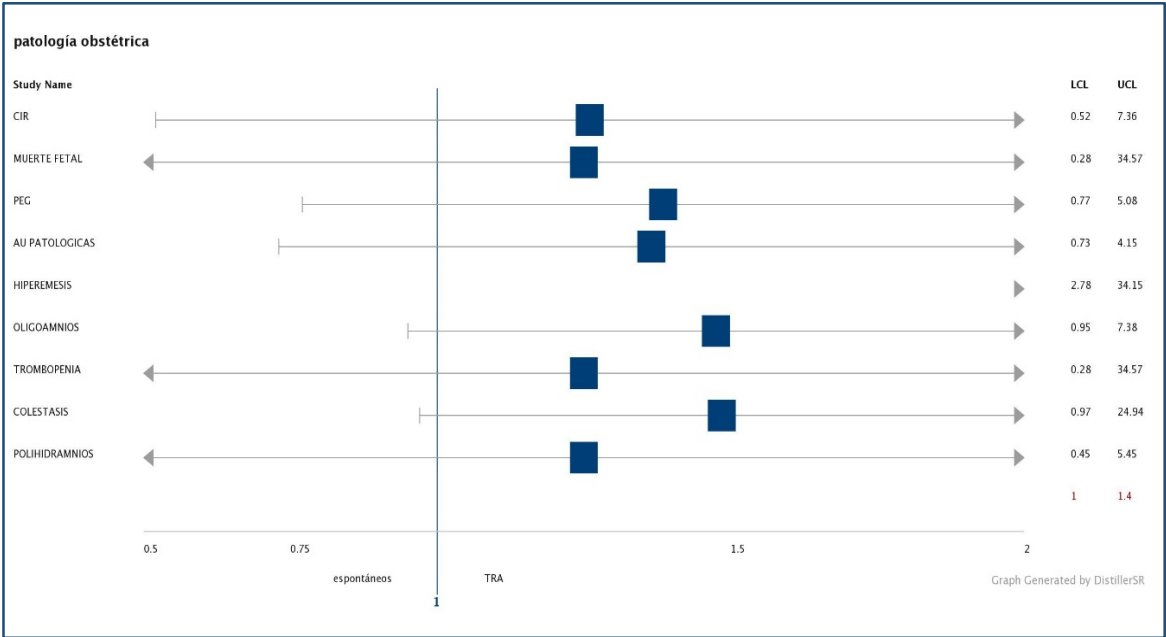
Variable	Incidencia	IC95%
Placenta previa	1,56%	0,6-4,1
DG insulina	4,7%	2,7-8,1
Muerte fetal	0,8%	0,2-3,0
Art Ut patológicas	4,30%	2,4-7,6
Hiperestimulación	2,30%	1,0-5,0
Oligoamnios	3,91%	2,1-7,1
Vasa previa	0,78%	0,2-3,0
Pesario	0,39%	0,1-2,7
Colestasis intrahepática	0,39%	0,1-2,7

Se ha elaborado un diagrama de bosque o forest plot en el cual se refleja el análisis mediante regresión logística para cada una de las variables a estudio. Se enumeran a la izquierda las variables, y a la derecha los valores de odds ratio con sus límites superior e inferior para un intervalo de confianza al 95%. La izquierda del diagrama corresponde a las gestaciones espontáneas, y la derecha a las de TRA. Estos gráficos permiten de manera simplificada observar que para todas las variables estudiadas la prevalencia es superior en el grupo de TRA. No obstante, sólo son estadísticamente significativas aquellas cuyo intervalo de confianza para el valor de odds ratio hallado, tiene un límite inferior superior a 1. Los resultados se muestran a continuación. (Forest plot elaborados mediante *DistillerSR Forest Plot*

Generator, de Evidence Partners®). Posteriormente se describen los resultados del análisis estadístico aplicado para cada una de las variables enumeradas previamente.



Resultados obstétricos y perinatales de gestaciones únicas espontáneas versus reproducción asistida



Amenaza de aborto

	Amenaza de aborto		Total
	NO	SI	
Espontáneo	393	7	400
%	98,25	1,75	100
TRA	248	13	261
%	95,02	4,98	100

ODDS RATIO	P	IC AL 95%
2,936	0,024	1,155 - 7,459

En la cohorte no expuesta se encontraron 7 casos de amenaza de aborto, frente a 13 casos en la cohorte expuesta, lo que representa para el grupo de gestaciones espontáneas una proporción de 1,75% y para el grupo de TRA del 4,98%. Se realiza una regresión logística univariante obteniéndose una odds ratio de 2,936, con un valor de $p=0,024$ (para un IC al 95% de 1,155 – 7,459), siendo estos resultados estadísticamente significativos. En nuestra población estudiada, las gestaciones mediante TRA han presentado 2,94 veces más probabilidades de padecer una amenaza de aborto que en el grupo de gestaciones espontáneas.

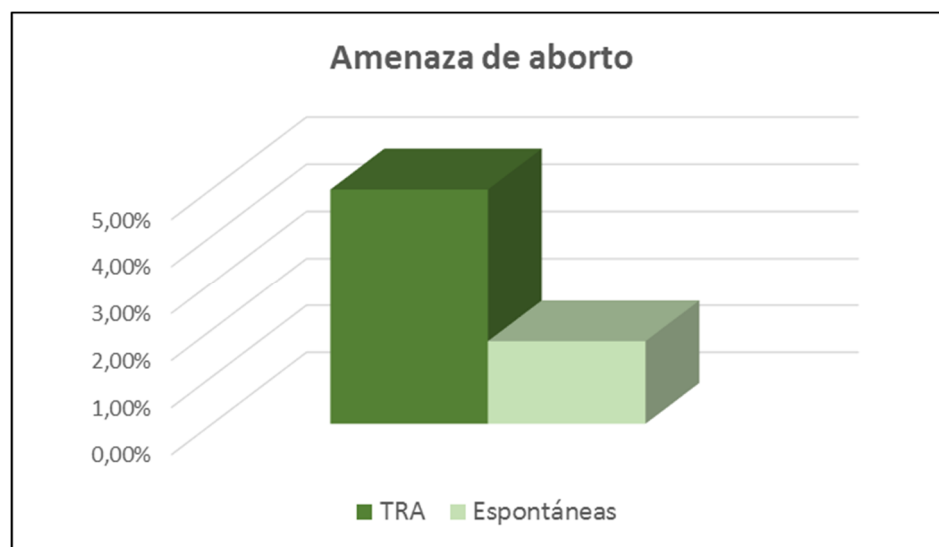


Figura 16. Amenaza de aborto. Comparativo

Aborto tardío

	<i>Aborto tardío</i>	<i>No</i>
<i>Espontáneo</i>	2	397
<i>%</i>	0,50	99,50
<i>TRA</i>	4	254
<i>%</i>	1,54	98,46
<i>ODDS RATIO</i>	<i>P</i>	<i>IC AL 95%</i>
<i>3,102</i>	<i>0,193</i>	<i>0,564 - 17,057</i>

Se define aborto tardío como la pérdida gestacional que ocurre entre la semana 12 y la 21+6. Se han contabilizado 2 casos de aborto

tardío entre el grupo de gestaciones espontáneas (0,5%), y 4 casos en el grupo de TRA (1,54%). En la regresión logística se obtiene una odds ratio de 3,102, con una $p=0,193$ (IC al 95% 0,564 – 17,057). Los resultados no son estadísticamente significativos por el bajo número de eventos observados en cada cohorte.

Rotura prematura de membranas pretérmino:

	<i>Rotura prematura de membranas</i>		<i>Total</i>
	<i>No</i>	<i>Sí</i>	
<i>Espontáneo</i>	392	5	397
<i>%</i>	98,74	1,26	100
<i>TRA</i>	250	6	256
<i>%</i>	97,66	2,34	100
ODDS RATIO	P		IC AL 95%
1,882	0,301		0,568 - 6,231

En la cohorte no expuesta encontramos 5 casos de rotura prematura de membranas pretérmino (por debajo de semana 37), lo que supone un 1,26%, frente a 6 casos en la cohorte expuesta (2,34%). Mediante regresión logística se obtiene una odds ratio de 1,882, con una $p= 0,301$, para un IC al 95% (0,568 – 6,231). Las diferencias encontradas no presentan potencia estadística para ser estadísticamente significativas.

Amenaza de parto prematuro

Se han incluido en esta clasificación pacientes con amenaza de parto prematuro, definida por la presencia de dinámica uterina con modificación cervical, precisando o no ingreso, y/o tocolisis y maduración pulmonar.

	<i>Amenaza de parto prematuro</i>		<i>Total</i>
	<i>SI</i>	<i>NO</i>	
<i>Espontáneo</i>	8	389	397
<i>%</i>	2,02	97,98	100
<i>TRA</i>	9	247	256
<i>%</i>	3,52	96,48	100

<i>ODDS RATIO</i>	<i>P</i>	<i>IC AL 95%</i>
<i>1,772</i>	0,246	0,675 - 4,653

En el grupo de embarazos espontáneos se diagnosticaron 8 pacientes (2,02%), frente a 9 pacientes (3,52%) en el grupo de TRA. En la regresión logística se obtiene una odds ratio de 1,772, con un valor de $p=0,246$ (IC al 95% 0,675 - 4,653). Las diferencias encontradas entre grupos no son estadísticamente significativas.

Parto pretérmino

Se incluyen todas las pacientes cuyo parto se produjo con anterioridad a la semana 37. En el primer gráfico se detalla el número de partos para cada cohorte en función de las semanas cumplidas enteras de gestación.

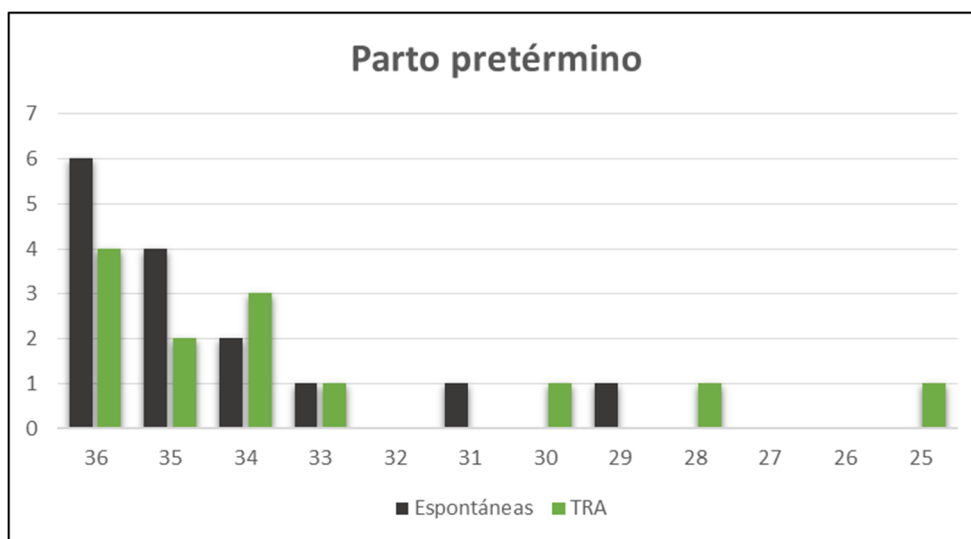


Figura 17. Parto prematuro según edad gestacional

	<i>Parto pretérmino</i>		<i>Total</i>
	<i>NO</i>	<i>SI</i>	
<i>Espontáneo</i>	382	15	397
<i>%</i>	96,22	3,78	100
<i>TRA</i>	243	13	256
<i>%</i>	94,92	5,08	100

<i>ODDS RATIO</i>	<i>P</i>	<i>IC AL 95%</i>
<i>1,362</i>	<i>0,425</i>	<i>0,637 – 2,913</i>

En la cohorte no expuesta se describen 15 partos pretérmino (3,78%), frente a 13 en la cohorte expuesta (5,08 %). En la regresión logística se obtiene una odds ratio de 1,362, con una $p=0,425$, para un IC al 95% (0,637 – 2,913). En nuestro grupo estudiado, no existe en la cohorte expuesta un mayor riesgo de parto prematuro, ya que las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas.

Diabetes gestacional

Se diferencian por un lado pacientes con diagnóstico de DG que sólo precisaron tratamiento con dieta, y por otro aquellas que necesitaron insulina. Posteriormente se ha realizado un análisis conjunto.

Diabetes gestacional con dieta:

	<i>DG con dieta</i>	
	<i>NO</i>	<i>SI</i>
<i>Espontáneo</i>	384	13
<i>%</i>	96,73	3,27
<i>TRA</i>	244	11
<i>%</i>	95,69	4,31
<i>ODDS RATIO</i>	<i>P</i>	<i>IC AL 95%</i>
1,332	0,493	0,587 - 3,020

En el grupo de gestaciones espontáneas hay un total de 13 pacientes (3,27%) y en el grupo de TRA 11 pacientes (4,31%). En la regresión logística efectuada se obtiene una odds ratio de 1,332, para un valor de $p=0,493$, IC al 95% (0,587 - 3,020). Esto supone que en las cohortes estudiadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de diabetes gestacional tratada con dieta entre gestaciones logradas de forma natural y aquellas sometidas a TRA.

Diabetes gestacional con insulina:

		<i>DG con insulina</i>	
		<i>NO</i>	<i>SI</i>
<i>Espontáneo</i>		386	11
<i>%</i>		97,23	2,77
<i>TRA</i>		244	12
<i>%</i>		95,31	4,69
<i>ODDS RATIO</i>		<i>P</i>	<i>IC AL 95%</i>
<i>1,726</i>		0,200	0,750 - 3,972

En la cohorte no expuesta se encontraron un total de 11 pacientes diagnosticadas de diabetes gestacional y que precisaron de administración de insulina (2,77%), mientras que en el grupo de TRA se hallaron un total de 12 pacientes (4,69%). En el análisis mediante regresión logística se obtuvo una odds ratio de 1,726, para un valor de $p=0,200$, con un IC al 95% (0,750 - 3,972). A pesar de una

prevalencia a priori mayor de casi dos puntos porcentuales en el grupo de TRA, se precisaría de una muestra mayor para saber si los resultados fueran estadísticamente significativos, ya que las diferencias observadas en las cohortes estudiadas no logran significación estadística. Se realiza un análisis conjunto de todas las pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional, independientemente del tipo de tratamiento precisado. Los resultados obtenidos fueron:

	<i>Diabetes gestacional</i>		<i>Total</i>
	<i>NO</i>	<i>SI</i>	
<i>Espontáneo</i>	373	24	397
<i>%</i>	93,95	6,05	100
<i>TRA</i>	233	23	256
<i>%</i>	91,02	8,98	100

<i>Odds ratio</i>	<i>P</i>	<i>IC al 95%</i>
<i>1,534</i>	0,159	0,846 - 2,781

En el análisis conjunto de todos los casos de diabetes gestacional independientemente del tratamiento necesario para su control, se observa una prevalencia de casi tres puntos más en el grupo de TRA, sin embargo estas diferencias observadas no son estadísticamente significativas, con una odds ratio de 1,534, para un valor de $p=0,159$ con un IC al 95% (0,846 – 2,781).

Placenta previa:

Se recogen todos los casos en los que se diagnosticó de placenta previa oclusiva parcial o total al final de la gestación.

	<i>Placenta previa</i>		<i>Total</i>
	<i>NO</i>	<i>SI</i>	
<i>Espontáneo</i>	396	1	397
<i>%</i>	99,75	0,25	100
<i>TRA</i>	252	4	256
<i>%</i>	98,44	1,56	100
<i>Odss ratio</i>	<i>P</i>		<i>IC al 95%</i>
6,287	0,101		0,699 - 56,558

La prevalencia observada es claramente superior en el grupo de TRA. La odds ratio que se obtiene supone una probabilidad 6,287 veces mayor de presentar placenta previa si el embarazo ha sido logrado mediante TRA. Sin embargo, debido a la baja incidencia de esta patología, el número de casos observados no permite lograr que las diferencias observadas sean estadísticamente significativas, con un valor para la odds ratio hallada de $p = 0,101$, con un IC al 95 % muy amplio (0,699 – 56,558).

Estados hipertensivos del embarazo:

Se han diferenciado tres variables: por un lado pacientes con criterios de preeclampsia y tratadas como tal, por otro pacientes con tensión arterial elevada diagnosticada durante la gestación, pero sin criterios diagnósticos de preeclampsia, y por último pacientes con criterios diagnósticos de síndrome de Hellp. Posteriormente se ha realizado un análisis conjunto de los datos. Se han elaborado tablas de contingencia y posteriormente se ha llevado a cabo una regresión logística univariante para la comparación entre cohortes. Los resultados obtenidos son los siguientes:

<i>Preeclampsia</i>		
	<i>NO</i>	<i>SI</i>
<i>Espontáneo</i>	394	3
<i>%</i>	99,24	0,76
<i>TRA</i>	252	4
<i>%</i>	98,44	1,56
<i>Odds ratio</i>	<i>P</i>	<i>IC al 95%</i>
<i>2,085</i>	0,339	0,463 – 9,392

Para la variable “preeclampsia”, a pesar de una prevalencia observada del doble en la cohorte expuesta, estas diferencias no presentan significación estadística.

		TA elevada	
		NO	SI
Espontáneo		390	7
%		98,24	1,76
TRA		241	15
%		94,14	5,86

Odds ratio	P	IC al 95%
3,468	0,007	1,394 - 8,627

Para la variable a estudio “TA elevada” (tensiones elevadas diagnosticadas durante el curso de la gestación), existe una probabilidad de 3,468 veces más de diagnosticarlo en gestantes sometidas a TRA, con una $p=0,007$ para un IC al 95% (1,394 – 8,627), lo que es estadísticamente significativo.

Síndrome de Hellp		
	NO	SI
<i>Espontáneo</i>	396	1
%	99,75	0,25
<i>TRA</i>	252	4
%	99,22	0,78

<i>Odds ratio</i>	<i>p</i>	<i>IC al 95%</i>
3,118	0,354	0,281 - 34,565

Para la variable "Síndrome de Hellp", las diferencias observadas con una odds ratio de 3,118, debido al bajo número de eventos, no son estadísticamente significativas ($p=0,354$). Se realiza un análisis conjunto englobando las tres variables como estados hipertensivos del embarazo. Los resultados obtenidos reflejan una mayor prevalencia en su conjunto de patologías hipertensivas en la cohorte expuesta, (7,42% frente a 2,77%), con una odds ratio de 2,813, para un valor de $p=0,008$ (IC al 95% 1,316 - 6,015). Estos resultados son estadísticamente significativos.

<i>Estados hipertensivos del embarazo</i>			<i>Total</i>
<i>Espontáneo</i>	386	11	397
<i>%</i>	97,23	2,77	100
<i>TRA</i>	237	19	256
<i>%</i>	92,58	7,42	100

<i>Odds ratio</i>	<i>P</i>	<i>IC al 95%</i>
2,813	0,008	1,316 - 6,015

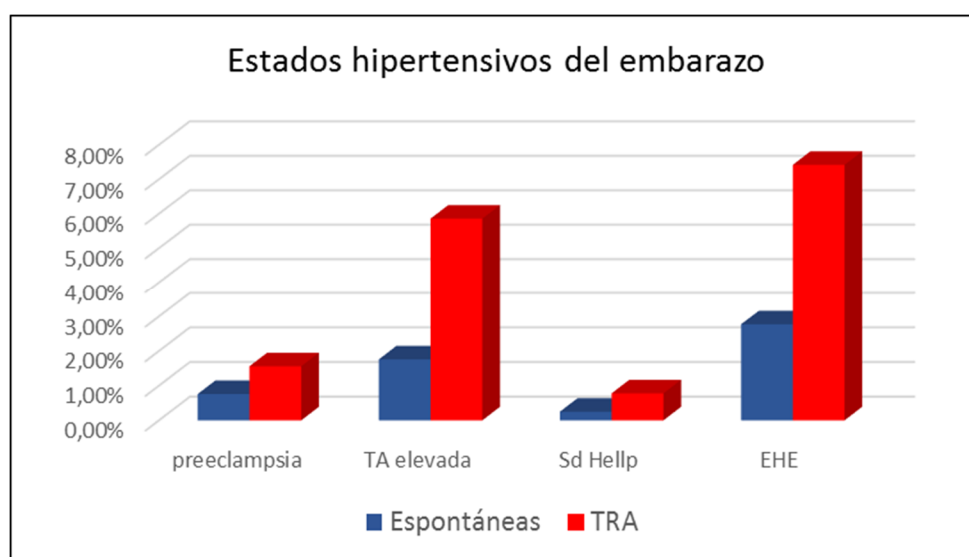


Figura 18. Estados hipertensivos de embarazo.

Comparativo entre cohortes y variables

Defectos del crecimiento fetal:

Se diferencian dos grupos: Fetos pequeños para su edad gestacional (PEG) y fetos con crecimiento intrauterino restringido o retardado (CIR). Se clasifican como PEG aquellos fetos con un peso fetal estimado (PFE) por debajo del percentil 10 de normalidad para su edad gestacional. Se definen como CIR los fetos con un PFE por debajo del percentil 3 de normalidad para su edad gestacional y los fetos con un PFE entre un percentil 3 y un percentil 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas¹⁰⁷. Los resultados obtenidos para ambos grupos son los siguientes:

	PEG		CIR	
	NO	SI	NO	SI
Espontáneo	389	8	393	4
%	97,98	2,02	98,99	1,01
TRA	246	10	251	5
%	96,09	3,91	98,05	1,95

Odds ratio PEG	P	IC al 95%
1,977	0,157	0,770 – 5,077

Odds ratio CIR	P	IC al 95%
1,957	0,320	0,521 – 7,358

Defectos del crecimiento		
	NO	SI
Espontáneo	385	12
%	96,98	3,02
TRA	241	15
%	94,14	5,86
Odds ratio	P	IC al 95%
1,997	0,081	0,919 - 4,339

En el análisis de los fetos diagnosticados como PEG se objetiva una prevalencia de casi el doble (odds ratio 1,977) en el grupo de TRA (2,02% frente a 3,91%), sin embargo estas diferencias objetivadas no son estadísticamente significativas ($p=0,157$, IC al 95% 0,770 – 5,077). En los fetos catalogados como CIR, los resultados son similares, con una prevalencia de casi el doble (odds ratio 1,957) en el grupo de TRA (1,01% frente a 1,95%), pero no siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Al realizar el análisis conjunto de los defectos de crecimiento, aumentado el número de eventos registrados, las diferencias observadas entre cohortes se mantienen, aunque no llegan a alcanzar significación estadística (odds ratio 1,997, con un valor de $p=0,081$, para un IC al 95% de 0,919 - 4,339).

Muerte fetal intrauterina:

Se consideran todos los fetos fallecidos intraútero a partir de la semana 24 y previo a la finalización de la gestación. Se ha realizado una tabla de contingencia con todas las muertes fetales contabilizadas en ambas cohortes y posteriormente un análisis mediante regresión logística univariante para comparar los resultados de ambos grupos. Las diferencias objetivadas entre ambos grupos no alcanzan significación estadística, y el número de eventos observados es bajo (1 caso en el grupo de concepción natural frente a 2 en el grupo de TRA).

<i>Muerte fetal intraútero</i>		
<i>Espontáneo</i>	396	1
<i>%</i>	99,75	0,25
<i>TRA</i>	254	2
<i>%</i>	99,22	0,78
<i>Odds ratio</i>	<i>P</i>	<i>IC al 95%</i>
3,118	0,354	0,281 - 34,565

Índice de pulsatilidad de arterias uterinas patológico:

El estudio Doppler del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas ha demostrado ser de utilidad para el cribado tanto de aparición de CIR como de estados hipertensivos del embarazo. La fisiopatología del CIR establece que una de las causas es debida a una anormal invasión trofoblástica de las arterias espirales, por ello el

estudio Doppler de las arterias uterinas en segundo trimestre ha resultado ser de utilidad como prueba de cribado pronóstico de CIR. Se estima no obstante que la sensibilidad para predecir la aparición de CIR es baja, en torno a un 15%, pero ésta sensibilidad aumenta hasta el 60% para los CIR que requieren un parto prematuro, y es cercana al 90% si además asocian diagnóstico de preeclampsia¹⁰⁸. Si este cribado se realiza en el primer trimestre la sensibilidad disminuye de forma notable. Por otro lado, además de como marcador predictivo de aparición de CIR, el Doppler de las arterias uterinas se usa como cribado para el cálculo de riesgo de desarrollo de preeclampsia. Un estudio llevado a cabo en el Reino Unido, que incluía más de 30.000 mujeres de bajo riesgo, halló para el Doppler uterino del segundo trimestre (índice de pulsatilidad media) una tasa de detección de preeclampsia del 42,8% (general), 31,6% (preeclampsia de comienzo tardío) y 77,8% (preeclampsia de comienzo temprano, parto antes de la semana 34), con una tasa de falsos positivos fijada del 5% ¹⁰⁹. El cribado realizado en el primer trimestre tiene una tasa de detección mucho menor, con aumento de los falsos positivos, pero permite en pacientes de alto riesgo el tratamiento precoz con aspirina, que ha demostrado mejorar las tasas de incidencia de preeclampsia en estas pacientes. Por tanto, la importancia de medir el índice de pulsatilidad en las arterias uterinas radica en su valor como marcador predictivo de aparición de CIR y preeclampsia. En nuestro centro, se realiza esta medición tanto en primer como segundo trimestre. Se ha realizado en base a si las pacientes presentaban alteración o no en el flujo Doppler de arterias uterinas una tabla de contingencia, y posteriormente para el estudio comparativo de prevalencias se ha elaborado una regresión logística univariante. Los resultados han sido:

Arterias Uterinas patológicas		
	NO	SI
Espontáneo	387	10
%	97,48	2,52
TRA	245	11
%	95,70	4,30
Odds ratio	P	IC al 95%
1,738	0,214	0,727 - 4,152

No se objetivan diferencias estadísticamente significativas, aún presentando una prevalencia de casi dos puntos más.

Hiperémesis gravídica severa:

Se incluyen aquellas pacientes con vómitos persistentes en ausencia de otra sintomatología o de otra etiología que lo justifique salvo la propia gestación, y que precisaron ingreso para reposición hidroelectrolítica así como tratamiento farmacológico de sus síntomas. Debido a la baja prevalencia de casos hallados (3 en total en ambas cohortes) en el análisis mediante regresión logística univariante las diferencias encontradas carecen de significación estadística.

Hiperémesis gravídica		
	NO	SI
Esponáneo	399	1
%	99,75	0,25
TRA	259	2
%	99,23	0,77
Odds ratio	P	IC al 95%
3,081	0,359	0,278 – 34,152

Oligoamnios:

Se incluyen todas las pacientes con un diagnóstico de líquido amniótico disminuido para su edad gestacional. Se ha elaborado una tabla de contingencia para el cálculo de proporciones para cada cohorte y una regresión logística univariante para su comparación.

Oligoamnios		
	NO	SI
Esponáneo	391	6
%	98,49	1,51
TRA	246	10
%	96,09	3,91
Odds ratio	p	IC al 95%
2,649	0,062	0,951 – 7,38

Dentro de las gestaciones con diagnóstico de oligoamnios, la prevalencia de esta patología es superior en el grupo de gestaciones mediante TRA (1,51% frente a 3,91%), con un riesgo de aparición en la cohorte expuesta frente a la no expuesta de 2,649. Estas diferencias aún con una proporción claramente superior entre el grupo de TRA, presentan un valor límite de $p=0,062$, y deben por tanto tomarse con cautela, pues estrictamente no son estadísticamente significativas (IC al 95% 0,951 – 7,38).

Trombopenia:

Las pacientes con bajo recuento plaquetario halladas en cada una de las cohortes a estudio son las siguientes:

	<i>Trombopenia</i>	
	<i>NO</i>	<i>SI</i>
<i>Espontáneo</i>	396	1
<i>%</i>	99,75	0,25
<i>TRA</i>	254	2
<i>%</i>	99,22	0,78
<i>Odds ratio</i>	<i>P</i>	<i>IC 95%</i>
<i>3,118</i>	0,354	0,281- 34,565

Los resultados comparativos mediante regresión logística univariante no son estadísticamente significativos. No se encuentran diferencias. Se trata de una patología con una prevalencia muy baja.

Polihidramnios y macrosomía:

Pacientes con diagnóstico de líquido amniótico aumentado con respecto a la normalidad para su edad gestacional y/o peso fetal estimado por encima de percentil 95 para su edad gestacional. Los resultados obtenidos agrupados en una tabla de contingencia, así como el análisis mediante regresión logística univariante son:

<i>Polihidramnios / macrosoma</i>		
	<i>NO</i>	<i>SI</i>
<i>Espontáneo</i>	392	5
<i>%</i>	98,74	1,26
<i>TRA</i>	251	5
<i>%</i>	98,05	1,95
<i>Odds ratio</i>	<i>P</i>	<i>IC 95%</i>
<i>1,562</i>	0,484	0,448 - 5,449

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

Colestasis intrahepática:

Se define como la aparición, generalmente en el tercer trimestre del embarazo, de una forma de colestasis reversible caracterizada por prurito, elevación de enzimas hepáticas y de sales biliares. Se recogen en una tabla de contingencia las pacientes con diagnóstico de colestasis, y las prevalencias para cada cohorte, comparadas mediante una regresión logística univariante, no encontrándose diferencias significativas.

<i>Colestasis intrahepática</i>		
	<i>NO</i>	<i>SI</i>
<i>Espontáneo</i>	396	1
<i>%</i>	99,75	0,25
<i>TRA</i>	255	1
<i>%</i>	99,61	0,39
<i>Odds ratio</i>	<i>P</i>	<i>IC 95%</i>
1,553	0,756	0,097 - 24,939

Estudio comparativo entre las diferentes técnicas de reproducción asistida

Se ha hecho una estimación por intervalos de prevalencias comparando el subgrupo de pacientes cuya técnica de TRA fue la ovodonación frente al resto de técnicas, para las variables agrupadas como estados hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional, retraso del crecimiento y arterias uterinas patológicas. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

	OVODON	IC 95%	RESTO	IC 95%
DG dieta	6,67%	0,8-37,1	3,67%	1,9-7,4
Dg insulina	12,5%	3,0-40,0	3,30%	1,6-6,8
Parto pretérmino	6,25%	0,8-35,3	5,7%	3,2-9,7
Preeclampsia	6,25%	0.8-35.3	1,42%	0,5-4,3
TA elevada	18,75%	5,9-45,9	5,66%	3,2-9,7
CIR	6,25%	0.8-35.3	1,89%	0,7-4,9
PEG	-	-	4,3%	2,2-8
Art.Ut. patológicas	-	-	5,19%	2,9-9,2

Como se objetiva en la tabla, no se registró ningún caso de PEG ni de uterinas patológicas entre el subgrupo de gestaciones mediante

ovodonación. El resto de variables, todas presentan una mayor proporción observada en el grupo de ovodonación frente al resto de técnicas, siendo esta diferencia notable, pero debiéndose interpretar con cautela, debido a los amplios márgenes en los intervalos de confianza obtenidos. Como excepción está la variable parto prematuro que presenta proporciones estimadas similares.

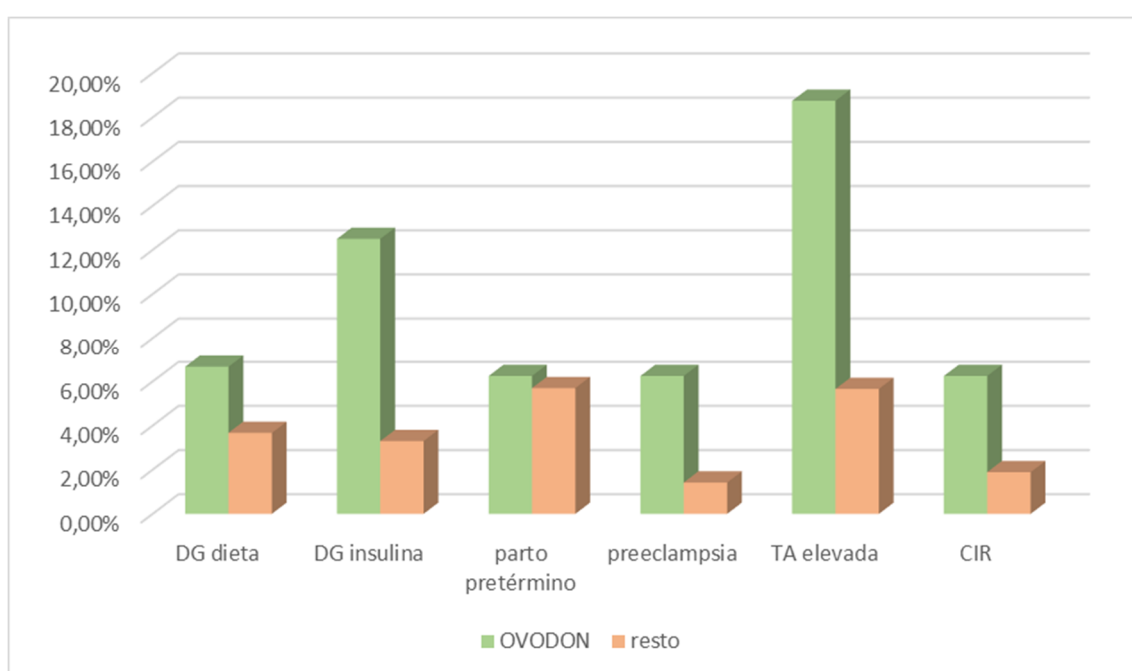
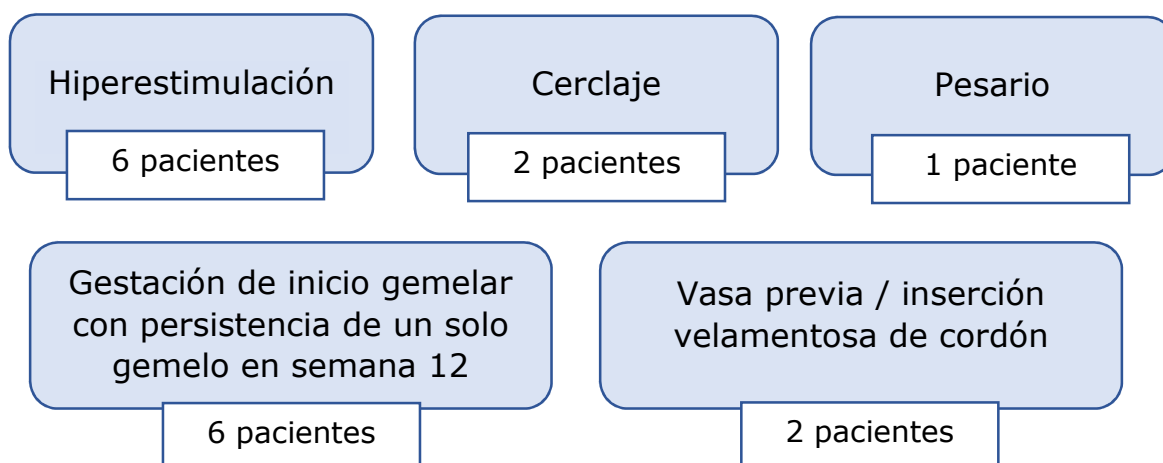


Figura 19. Comparativo ovodonación frente a otras TRA

Patologías descritas únicamente en la cohorte expuesta:

Un total de 5 variables estudiadas presentaron una prevalencia de "0" en la cohorte no expuesta o gestaciones espontáneas. Los datos obtenidos para cada una de estas variables en el grupo de TRA se enumeran a continuación:



El hallazgo de la variable hiperestimulación únicamente en el grupo de TRA se explica claramente por la naturaleza intrínseca de la misma, ya que sólo estas pacientes fueron sometidas a un proceso de estimulación ovárica para realizar una TRA. En el caso de las gestaciones de inicio gemelar con óbito temprano de uno de los gemelos, se explica también debido a la transferencia de dos o más embriones en las TRA. En cuanto al cerclaje, la indicación para su realización suele basarse en una historia obstétrica que sugiera la existencia de una incompetencia cervical.

Sin embargo llama la atención la existencia de 2 casos de vasa previa / inserción velamentosa de cordón, con una prevalencia en la cohorte estudiada de 7,66 casos por 1.000. La incidencia estimada de vasa previa en la población general es de aproximadamente 1 de cada 2.500 gestaciones ¹¹⁰. No es posible realizar un análisis comparativo ya que no se objetivó ningún caso en la cohorte no expuesta. No obstante, en nuestro grupo, la prevalencia observada es claramente superior para las pacientes con gestaciones logradas mediante TRA que la esperada para la población general.

Otros resultados:

Se realiza un análisis descriptivo así como un cálculo de proporciones para una serie de eventos ocurridos durante y tras el parto o cesárea, que por sus características y baja prevalencia no permitieron la realización de un estudio comparativo de las cohortes. El total para la cohorte expuesta son 256 pacientes (de las 261 se rechazan para el cálculo 4 con aborto tardío y 1 con ILE). Para la cohorte no expuesta el total son 397 (del total de 400 pacientes, dos no computan por diagnóstico de aborto tardío, y 1 ILE).

	Espontáneas		TRA	
Abruptio	3	0,76%	1	0,39%
Atonía	3	0,76%	3	1,17%
Acretismo	0	-	4	1,56%
Metrorragia 3 ^{er} trimestre	3	0,76%	3	1,17%
Síndrome de transfusión feto materna	0	-	1	0,39%
Alteración psiquiátrica materna	0	-	2	0,78%
Anemia neonatal	1	0,25%	1	0,39%
Corioamnionitis	1	0,25%	0	-

Hallazgos ecográficos y malformaciones:

Se enumeran todos los hallazgos descritos para cada grupo:

Gestaciones TRA: se describen un total de 7 pacientes (2,68%) con hallazgos ecográficos. Se enumeran a continuación

1. Arteria umbilical única + quiste renal
2. Síndrome de Potter
3. Comunicación interventricular
4. Huesos largos cortos + arteria umbilical única
5. Comunicación interventricular
6. Quiste plexo coroideo
7. Arco aórtico derecho aislado

Gestaciones espontáneas: se han recogido un total de 8 pacientes (2%) con hallazgos ecográficos. Son:

1. Agenesia de ductus venoso con drenaje intrahepático
2. Arteria umbilical única
3. Arteria subclavia derecha aberrante
4. Malformación renal
5. Hidronefrosis
6. Huesos largos cortos
7. Arteria umbilical única
8. Sospecha de trisomía 21, translucencia nuchal > p95, flujo diastólico reverso en ductus venoso. (Trisomía 21 confirmada tras ILE)

DISCUSIÓN

1. Descripción de las cohortes

El análisis descriptivo pretende resaltar que ha sido un objetivo importante tratar de lograr cohortes lo más homogéneas posible para, de ésta manera, minimizar el hecho de que las posibles diferencias en la población a estudio pudiesen actuar como factores de confusión. De esta forma se limitó la edad de inclusión para la población a estudio, a 40 años. Por un lado, para así tratar de crear una cohorte con distribución etaria similar, y por otro para evitar la aparición de patología asociada a gestaciones en edades avanzadas. El hallazgo de eventos adversos en gestaciones de edad avanzada sería de difícil interpretación en el contexto del presente estudio, ya que no podría establecerse con suficiente potencia estadística una asociación causal, debido a que la propia edad materna actuaría como factor de confusión frente al uso de TRA. La decisión de fijar la edad límite de inclusión en 40 años no es aleatoria, sino que viene influenciada por dos motivos: es la edad límite para la aplicación de TRA en el sistema sanitario público español, y además, la prevalencia de gestaciones espontáneas por encima de los 40 años decrece de forma muy sustancial en comparación con edades previas. En el análisis mediante la prueba de T de Student para la comparación de las medias de edad entre ambos grupos, se obtuvo una diferencia de 2,88 años, a favor de la cohorte expuesta. Es decir, las pacientes incluidas en el grupo de gestaciones mediante TRA, incluso habiendo limitado la edad de inclusión, son ligeramente más mayores que las de gestaciones espontáneas. Sin embargo, esta diferencia, no ejerce, o se minimiza su influencia como

factor de confusión, al estar los grupos acotados en su extremo superior de inclusión.

Además se recogen otros datos como el peso, la patología materna y los antecedentes gineco-obstétricos, describiendo su prevalencia en cada grupo. En el análisis también mediante la prueba de T de Student para la comparación de las medias de los pesos no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas. Tanto la obesidad como un peso excesivamente bajo, pueden ser causa de aparición de patologías o de eventos adversos durante el curso de la gestación. En cuanto a los antecedentes personales la patología más prevalente descrita para ambas cohortes han sido las alteraciones tiroideas, siendo la proporción de pacientes afectas en el grupo de TRA más del doble que en el grupo de embarazos naturales (11,88% en el grupo de TRA frente a 5,5% en el grupo de espontáneas). El resto de características descritas tienen una prevalencia puntual y similar a excepción de la patología ovárica benigna, incluyendo en este apartado la endometriosis, mucho más frecuentemente descrita en la cohorte expuesta (4,6% frente a 0,5%). Tanto la endometriosis ¹¹¹, como la falta de regulación a nivel tiroideo ¹¹², son patologías que pueden dar lugar a esterilidad e infertilidad, lo que podría explicar su mayor proporción en la cohorte expuesta.

Consideramos que, salvo por la esterilidad propia de la cohorte expuesta, son grupos con distribución homogénea de las características estudiadas.

Por otro lado, al revisar la literatura, prácticamente todos los trabajos analizados incluyen indistintamente gestaciones tanto únicas como múltiples. En nuestro estudio hemos considerado exclusivamente

las gestaciones únicas, debido a la asociación ya establecida de los embarazos múltiples con peores resultados obstétricos y perinatales que las gestaciones únicas. Al escoger solamente gestaciones únicas, se pretende evitar la influencia de la multiplicidad como factor de confusión, ya que a la hora de interpretar los resultados, éstos pudieran deberse tanto al uso de TRA como a ser embarazos múltiples.

2. Estudio comparativo:

Se ha incluido un amplio número de variables a estudio. En primer lugar se han analizado el tipo de parto, sexo del recién nacido, pH del cordón umbilical, edad gestacional al parto, peso de los recién nacidos, y resultados del screening combinado del primer trimestre.

No se han observado diferencias en cuanto al sexo del recién nacido, hallándose proporciones similares en ambos grupos de varones y mujeres. Tampoco se han observado diferencias en los valores de pH de sangre de cordón umbilical.

En cuanto al tipo de parto, en cambio, sí se ha objetivado una mayor prevalencia de cesáreas en el grupo de TRA. Esto puede deberse a múltiples factores. En nuestro estudio observamos que es una cohorte con un mayor número de primigestas (la tasa descrita en la literatura de cesáreas en pacientes multíparas es menor que aquella esperada en pacientes primíparas ¹¹³), con una edad gestacional al parto mayor (una semana más en percentil 75, representando ésta la semana 41 frente a la semana 40 para el grupo de gestaciones espontáneas, y siendo este hallazgo estadísticamente significativo), lo

que puede indicar una menor tasa de comienzo de parto espontáneo y mayor necesidad de inducción del parto por gestación cronológicamente prolongada, que así mismo conlleva un mayor porcentaje de finalización mediante cesárea. Las gestaciones mediante TRA son, además, mal denominadas como “gestaciones valiosas”, es decir, pacientes cuya consecución del embarazo ha sido dificultosa, y que en muchas ocasiones no se plantean gestaciones posteriores. Esto puede dar lugar a un incremento de cesáreas electivas o por deseo materno. Además, como se ha descrito en los estudios mencionados, habría que tener en consideración otros factores como la propia esterilidad de las pacientes, y que ésta pudiera influir en la tasa de parto vaginal. Dicho esto, se observa en la población estudiada una tasa de cesáreas de casi el doble en el grupo de TRA frente a gestaciones espontáneas (Odds ratio 1,99, estadísticamente significativo).

En cuanto a los pesos de los recién nacidos, no se han observado diferencias al analizarlos en su conjunto ni tampoco en los nacidos en o por encima de la semana 37 de gestación. Sin embargo, sí se encuentran diferencias en los recién nacidos por debajo de la semana 37, teniendo los neonatos de la cohorte expuesta pesos menores que los de la cohorte no expuesta (diferencia media de 444,78 gramos; valor límite de $p=0,05$, tendencia a la significación estadística). Esta diferencia puede explicarse debido a que, a pesar de no haber diferencias en cuanto a las tasas de parto pretérmino, ni en la edad gestacional al parto, considerando el conjunto de partos prematuros por debajo de la semana 37 de gestación, hay que mencionar que en el grupo de TRA el parto más temprano tuvo lugar en semana 25, y se describe otro en semana 28. En la cohorte no expuesta en cambio, el parto con menor edad gestacional ocurrió en semana 29. Las

diferencias de peso entre cada uno de los partos prematuros en función de su edad gestacional, y que el valor inferior sea la semana 25 para el grupo de TRA frente a la 29 para el grupo de espontáneos, explica la diferencia de peso objetivada para el conjunto de partos acontecidos con anterioridad a la semana 37.

Por último, en relación a los resultados del screening combinado de primer trimestre, no se observan diferencias en cuanto al riesgo de trisomía 18, pero sí de trisomía 21, obteniendo en el grupo de TRA un mayor número de pacientes riesgos altos o intermedios. La prevalencia estimada para riesgo intermedio ha sido más de 3 veces superior en el grupo de TRA (5,75% frente a 18,08%) y para riesgo alto 5 veces mayor (2,50% frente a 10%) siendo estos valores estadísticamente significativos ($p=0,00$). El riesgo de trisomía 21 puede estar relacionado con la edad (la cohorte expuesta es ligeramente más mayor que la no expuesta, con una diferencia de 2,88 años de media), lo que puede dar lugar a riesgos más elevados. Pero además, en estas pacientes sería interesante observar los valores obtenidos de beta HCG y PAPP-A, la traslucencia nuchal, así como los factores de corrección existentes para gestaciones mediante TRA y evaluar si existen diferencias entre grupos. Hay múltiples estudios y metaanálisis que evalúan la tasa de falsos positivos en los resultados de screening de primer trimestre en embarazos mediante TRA, concluyendo que, una vez ajustado por edad, se obtiene una mayor tasa de falsos positivos en relación con niveles bajos de PAPP-A, especialmente en el subgrupo de FIV/ICSI (¹¹⁴⁻¹¹⁶). Este incremento en la tasa de falsos positivos objetivado en nuestro trabajo, puede ocasionar ansiedad a las pacientes, así como un incremento en la realización de pruebas invasivas. Hablamos de falsos positivos del screening combinado porque, a pesar del mayor número de pacientes en el grupo de TRA

con un riesgo elevado, se ha descrito una única gestación con trisomía 21 en el grupo de embarazos logrados de forma natural y ninguna en el de TRA.

En cuanto al análisis comparativo de los eventos adversos registrados durante el curso de la gestación, tres variables estudiadas presentan una prevalencia superior, siendo ésta estadísticamente significativa. En primer lugar, existe un riesgo mayor entre gestaciones mediante TRA de padecer una amenaza de aborto de casi tres veces más (odds ratio 2,936, con un valor de $p=0,0024$). Esto genera mayor ansiedad entre las pacientes, con mayor requerimiento de reposo y baja laboral y mayor número de visitas a los servicios de salud. Es muy difícil discernir si esto se debe al uso de TRA en sí o la esterilidad / infertilidad subyacente, ya que en muchas de estas pacientes, la causa de su infertilidad son precisamente los abortos de repetición.

Las otras dos variables cuya prevalencia es superior y estadísticamente significativa en el grupo de TRA, son las pacientes catalogadas con tensiones arteriales elevadas y en su conjunto todas las denominadas como estados hipertensivos del embarazo. Como se ha citado existen diversos estudios que han analizado la incidencia de estados hipertensivos entre las gestaciones logradas mediante TRA, siendo las conclusiones contrarias. En nuestro grupo los resultados son consistentes con la literatura que establece que sí existe un mayor riesgo en los embarazos mediante TRA, obteniéndose una probabilidad de diagnóstico de estados hipertensivos del embarazo de 2,8 veces más en gestaciones mediante TRA que en gestaciones espontáneas, y siendo estos resultados estadísticamente significativos. Esto supone que el uso de TRA multiplica casi por tres la probabilidad de desarrollo

de alguna patología hipertensiva durante el embarazo, y la morbilidad que esto asocia. En el análisis individual de las variables englobadas dentro de la categoría de estados hipertensivos del embarazo, se puede observar que sólo alcanza la significación estadística el grupo de tensión arterial elevada, no ocurriendo así para los grupos de preeclampsia o síndrome de Hellp. En todas estas tres variables la prevalencia observada en el grupo de TRA es superior a la cohorte no expuesta, pero debido al bajo número de eventos registrados, sólo se logra significación estadística con un valor de "p" menor a 0,05 en una de ellas, tensión arterial elevada, con una odds ratio de 3,468 ($p=0,007$). En cambio, al unificar las tres bajo un denominador común, clasificándolas como estados hipertensivos del embarazo, se mantiene el pool de pacientes incrementando el número de eventos observados en ambas cohortes y hallando un resultado que sí cumple criterios para hablar de diferencias estadísticamente significativas. Las teorías respecto a por qué las gestaciones mediante TRA parecen estar asociadas a un incremento en el riesgo de aparición de estados hipertensivos del embarazo son múltiples, abarcando desde la propia esterilidad, los fármacos empleados durante los tratamientos, la edad de las pacientes, hasta las teorías inmunológicas. En nuestro estudio, al observar las proporciones estimadas por técnica de reproducción empleada, el subgrupo de ovodonación tiene una prevalencia superior de preeclampsia que el resto de técnicas. La aparición en general de estados hipertensivos durante la gestación hace necesario un seguimiento estrecho y riguroso de estas pacientes, para lograr una detección lo más pronta posible de preeclampsia. Al tener las gestaciones mediante TRA un mayor riesgo de aparición de esta patología, se debe de realizar un cribado precoz para su diagnóstico temprano y minimizar siempre que sea posible su incidencia. No se objetivaron sin embargo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia de diagnóstico de arterias uterinas patológicas

(odds ratio 1,74, con un valor de $p = 0,214$), considerado como un marcador predictivo del riesgo de desarrollo de preeclampsia, a pesar de que sí había una prevalencia superior en el grupo de TRA. Cabe reseñar que se clasificó a las pacientes simplemente como valores Doppler patológicos o normales, sin tener en cuenta el valor absoluto obtenido.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de diabetes gestacional, ni en su conjunto, ni al dividirlo en función de si precisaron o no uso de insulina. Tampoco de rotura prematura de membranas, amenaza de parto prematuro, ni parto pretérmino. Otras variables con una prevalencia muy baja, tampoco han presentado diferencias entre las cohortes, como hiperémesis gravídica, colestasis intrahepática, trombopenia, macrosomía, polihidramnios, o muerte fetal intraútero. No obstante, cabe reseñar que estas últimas patologías presentan un número muy limitado de casos registrados en las cohortes, por lo que se precisaría de estudios con un número mayor de pacientes para poder extrapolar conclusiones al respecto.

Hay otras variables cuyas diferencias de prevalencia observadas son muy altas y, sin embargo, no alcanzan una significación estadística suficiente. Para la variable "aborto tardío", se describen 2 casos en la cohorte no expuesta frente a 4 en el grupo de TRA, lo que supone una odds ratio calculada mediante regresión logística univariante de 3,102, pero con un valor de "p" insuficiente, probablemente debido al bajo número de eventos recogidos. Más llamativos son incluso los resultados para la variable "placenta previa", donde el riesgo obtenido de presentar esta patología en el grupo de TRA es 6 veces mayor (odds

ratio 6,287) que en el de gestaciones espontáneas. Estas pacientes, por definición de la propia patología a estudio, deben finalizar la gestación mediante cesárea, lo que podría contribuir, además, como factor que aumentase la tasa de cesáreas versus parto vaginal. Es, como se ha descrito en la literatura, una patología con una prevalencia baja. En las cohortes analizadas se ha diagnosticado 1 caso entre las gestaciones naturales y 4 entre las de TRA. Estos datos son llamativos, pero no permiten con el número de pacientes de este estudio obtener resultados con la potencia estadística suficiente, siendo necesarios tamaños muestrales más amplios. Así, esto mismo se ve reflejado en los resultados referentes a los defectos de crecimiento fetal. Si analizamos las variables "PEG" y "CIR" por separado no se obtienen diferencias reseñables entre las cohortes. Sin embargo, al unir ambas bajo el mismo criterio de "defectos del crecimiento", aumenta el número de eventos observados para el mismo total de individuos, lo que a su vez eleva la potencia estadística de los resultados, acercando el valor de "p" al límite de significación (odds ratio obtenida de 1,996, con un valor de $p=0,08$). Lo cual muestra una tendencia a la significación estadística, y muestra que se precisaría de cohortes más amplias para saber si hay o no diferencias entre gestaciones espontáneas y TRA en estas variables con resultados dispares en cuanto a prevalencias, pero con valores límites de "p". Lo mismo ocurre al comparar las prevalencias de oligoamnios. La proporción objetivada en la cohorte expuesta es muy superior a la no expuesta (3,91% frente a 1,51%), obteniéndose una odds ratio de 2,649, con un valor de $p=0,06$, tendencia fuerte a la significación estadística.

Se describen otra serie de eventos adversos cuyo análisis comparativo no ha sido posible al no haberse registrado ningún caso en la cohorte no expuesta. De entre estas variables, llama la atención

la prevalencia de vasa previa / inserción velamentosa de cordón, por ser ésta per se una patología con una incidencia muy baja en la población general, y haberse observado una prevalencia en el grupo de TRA muy superior a la esperada. Lo mismo se ha objetivado para otra alteración de la placentación como es la placenta acreta, habiéndose recopilado 4 casos entre el grupo de TRA frente a ninguno en la cohorte no expuesta. Entre el resto de eventos descritos de forma puntual, se ha observado también una proporción mayor de atonías uterinas postparto y metrorragias del tercer trimestre en el grupo de TRA (1,17% frente a 0,76%).

En un análisis conjunto, en mayor o menor medida, los resultados observados con diferencias relevantes entre las cohortes, están relacionados con la placentación. Defectos en el proceso de invasión trofoblástica y remodelación de las arterias espirales, conllevan a alteraciones de la placentación, que se asocian a isquemia, eventos obstétricos adversos en el marco de estados hipertensivos del embarazo, restricciones del crecimiento intraútero y emplazamiento anómalo de la placenta. En este estudio se ha observado una mayor prevalencia de parte de estas patologías entre las gestaciones mediante TRA. La cuestión en sí misma es dilucidar la fisiopatología de esos defectos de placentación, el por qué tiene lugar un desarrollo anómalo de la invasión del trofoblasto y de los cambios en las arterias espirales. Hay estudios que refieren alteraciones a nivel molecular en la expresión de distintos factores angiogénicos y de crecimiento, lo que alteraría la normal evolución de la formación placentaria ¹¹⁷, pero la etiología de esta expresión anómala molecular permanece siendo una incógnita. El hallazgo de una mayor prevalencia de eventos adversos relacionados con alteraciones de la placentación en embarazos de TRA está suponiendo que los estudios enfoquen distintas alternativas como

causantes de estos defectos. Por un lado hay que tener en cuenta el componente inmunológico, por otro la esterilidad subyacente, sin olvidar los cambios en los niveles hormonales que tienen lugar durante los tratamientos de reproducción. Niveles altos de estradiol (E2) durante los tratamientos se han asociado con un mayor riesgo de defectos de la placentación ¹¹⁸. En modelos in vitro en ratones, se ha investigado también el posible efecto deletéreo de los tratamientos de fertilidad a nivel molecular, en relación con la expresión de alelos normalmente reprimidos, efectos acumulativos en cuanto a los procesos de metilación, y alteraciones epigenéticas ¹¹⁹. Esto abre las puertas a nuevos campos de investigación acerca de si estas alteraciones se observan también en humanos y si se relacionan o no con eventos adversos durante el desarrollo pre y postnatal.

En general, en el presente estudio, parece objetivarse un riesgo superior en las gestaciones mediante TRA de presentar algún tipo de evento adverso durante el curso de la gestación que en los embarazos espontáneos. En prácticamente todos los estudios a los que se ha hecho referencia, y así mismo en éste, existen en mayor o menor medida factores de confusión que no pueden ser del todo eliminados. La principal duda que se suscita a la vista de los resultados, es el poder diferenciar si la aparición de peores resultados obstétricos o perinatales en el grupo de TRA se debe al uso de técnicas per se o a la esterilidad subyacente. Aun así, las pacientes sometidas a TRA precisarían de un control y seguimiento obstétrico más exhaustivo, para realizar diagnósticos precoces ante la aparición de patologías e instaurar tratamientos preventivos si así lo precisan. Para lograr resultados consistentes, cuyas conclusiones puedan aplicarse a la población general y así poder minimizar los posibles eventos adversos, son necesarios estudios con un diseño estadístico potente, con una muy

amplia cohorte de pacientes, y que realicen un seguimiento a largo plazo de los recién nacidos. La complejidad para llevar esto a cabo, hace que sea pertinente la creación universal de registros de gestaciones mediante TRA, para así facilitar en la medida de lo posible el acceso y análisis de los resultados obtenidos. En cuanto a la prevalencia de malformaciones, en nuestro estudio, la proporción de hallazgos ecográficos fue similar en ambos grupos. No obstante, hay que tener en consideración la más que baja incidencia de las llamadas enfermedades epigénéticas o de otros síndromes malformativos, por lo que se necesitan estudios multicéntricos con amplias cohortes de pacientes y a largo plazo, para poder investigar si existe una relación causal. Hacemos especial mención en vista de los resultados obtenidos a las patologías relacionadas con la placentación, siendo el uso de TRA un factor de riesgo para su aparición en nuestra población estudiada. El seguimiento de estas pacientes a lo largo del embarazo debería de incluir un cribado dirigido y precoz de estas patologías, para mejorar en su manejo y pronóstico.

Limitaciones:

La principal limitación del presente estudio reside en el número de pacientes. Se seleccionó el 100% de las pacientes que cumplían los criterios de inclusión para la cohorte expuesta durante el periodo de tiempo propuesto. Para el tamaño de la cohorte no expuesta, se seleccionó de entre el total de las pacientes, una muestra que cumpliera criterios estadísticos en cuanto a tamaño para ser representativa. A pesar de contar con una muestra amplia de pacientes, la baja incidencia de algunos de los eventos a estudio, hace que algunos de los resultados difícilmente puedan ser extrapolables a la población general. Es por ello que las conclusiones obtenidas deben servir de guía para continuar en el estudio y análisis acerca de la seguridad y el curso de las gestaciones mediante TRA, pero presentan una potencia estadística limitada como para ser aplicables al conjunto de la población.

La otra limitación presente en ese estudio es el diseño retrospectivo, ya que esto disminuye, frente a un diseño prospectivo, la significación estadística de los resultados obtenidos. Pero, por otro lado, en un reclutamiento prospectivo, creemos hubiera sido más difícil la homogeneización de las cohortes y la eliminación de factores de confusión, que así mismo hubieran también limitado la potencia de los resultados.

Conclusiones:

Las gestaciones mediante TRA están experimentando un continuo ascenso en su prevalencia originado por diversos factores socio-demográficos. Es muy importante garantizar, además de su efectividad, su seguridad. Como tal, debe informarse a las pacientes de los posibles riesgos derivados de su uso.

En nuestro estudio los embarazos mediante TRA presentan una mayor prevalencia en general de eventos adversos que las gestaciones espontáneas. Específicamente, aquellos relacionados con alteraciones de la placentación y estados hipertensivos del embarazo. Sin embargo, uno de los eventos más ampliamente estudiado en la literatura, la prematuridad y el bajo peso al nacer, al acotar nuestro estudio a sólo resultados de gestaciones únicas, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al respecto.

Existe un mayor riesgo de finalización de la gestación mediante cesárea, si ésta ha sido lograda mediante el uso de TRA.

Los embarazos mediante TRA tienen un mayor riesgo de presentar amenaza de aborto durante el primer trimestre.

Sí encontramos diferencias significativas, siendo el uso de TRA un factor de riesgo para su desarrollo, en la aparición de estados hipertensivos del embarazo. Sería oportuno considerar, por tanto, estas gestaciones como de mayor riesgo que las espontáneas, con

controles específicos que propicien diagnósticos precoces, métodos de cribado adecuados, y tratamientos preventivos si así lo requieren.

Sería conveniente prestar especial atención a la detección de patología relacionada con el desarrollo y emplazamiento placentario anómalo, para el diagnóstico de vasa previa, acretismo placentario y placenta previa, y la prevención de posibles metrorragias en tercer trimestre, atonía uterina y desenlaces ominosos que de ello pudieran derivarse. Los datos observados sugieren que las TRA pudieran ser un factor de riesgo para su aparición, aunque al ser patologías con una muy baja prevalencia, son necesarios más estudios que lo confirmen.

A pesar de no ser objeto de este estudio, en base a la literatura y para evitar iatrogenia, abogamos por la consecución cada vez más habitual, y siempre que sea posible, de gestaciones únicas frente a múltiples, disminuyendo la tasa de complicaciones que se asocian de por sí a la multiplicidad gestacional.

Indudablemente, son necesarios más estudios que continúen investigando los distintos eventos adversos en relación con el uso de TRA. Debido a la baja incidencia de muchas patologías, esto se aplica especialmente para alguno de los aspectos que más preocupación originan, como es la aparición de malformaciones, el desarrollo neuropiscomotor de los niños a corto y medio plazo o la asociación con patología tumoral. Por ello, para facilitar las investigaciones y para contar con datos amplios y fiables, es fundamental continuar con la elaboración de registros a nivel mundial sobre aplicación de técnicas, curso de gestación y datos de los nacidos mediante TRA.

No podemos olvidar que la esterilidad es una patología que causa un conflicto importante en las personas o parejas que la sufren, y que el objetivo primordial no debe ser sólo la consecución de un embarazo, ni tampoco únicamente la clásica premisa de “un niño sano en casa”; sino que debemos avanzar hacia la excelencia en el campo de la reproducción, velando por el conjunto de la salud materno-fetal, y minimizando todos los posibles efectos adversos a nivel materno, obstétrico, fetal y postnatal.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

SEF: Sociedad Española de Fertilidad

ASRM: American Society for Reproductive Medicine

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embriology

EMM: Edad media materna

INE: Instituto Nacional de Estadística

ETS: Enfermedad de transmisión sexual

TRA: Técnicas de reproducción asistida

EEUU: Estados Unidos

IA: Inseminación artificial

IAC: Inseminación artificial conyugal

IAH: Inseminación artificial homóloga

REM: Recuento espermatozoides móviles

FIV: Fecundación in vitro

ICSI: Inyección intracitoplasmática

TE: Transferencia embrionaria

DGP: Diagnóstico genético preimplantacional

VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana

IWGROAR: International Working Group for Registers on Assisted Reproduction

ICMART: International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology

ILE: Interrupción legal del embarazo

SET: Single embryo transfer (transferencia de embrión único)

DG: Diabetes gestacional

EHE: Estados hipertensivos del embarazo

CIR: Crecimiento intrauterino retardado

PEG: Pequeño para edad gestacional

APP: Amenaza de parto prematuro

Sd.: Síndrome

DE: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

Kgs: Kilogramos

DM: Diabetes mellitus

VHB: Virus Hepatitis B

VHC: Virus Hepatitis C

HSIL: High grade squamous intraepithelial lesion (Lesión intraepitelial escamosa de alto grado)

RPM: Rotura prematura de membranas

PFE: Peso fetal estimado

Beta HCG: Hormona gonadotropina coriónica, subunidad beta

PAPP-A: Proteína A del plasma sanguíneo asociada al embarazo

BIBLIOGRAFIA

1. Rosenfield A, Fathalla F, editores. Salud reproductiva: problemas mundiales. En: Manual de Reproducción Humana (FIGO). Carteston Hall: The Partenon Publishing Group, 1994.
2. Marvani P, Schawartz D, Sterility and fecundability stimulation. J Theor Biol 1983; 105:211
3. Remohí J, Simón C, Pellicer A, Bonilla-Musoles F, editores. Aproximación a su incidencia y a la demanda previsible de servicios. Esterilidad e infertilidad. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1996.
4. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Endocrinología Ginecológica e Infertilidad. Waverly Hispánica S.A. Buenos Aires, Argentina, Madrid, España, 2000; 23-1013
5. Nicolas M, Ballesteros A, Landeras J, Fernández L, Villarquirán AM, Mollá M, Remohí J. Inseminación artificial. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana 2005; 142-156
6. Centers for Disease Control and Prevention (web Access 2015). Fertility Clinic Success Rate and Certification Act. 1992. Disponible en URL <http://www.cdc.gov/ART/>
7. Steptoe PC, Edwards RG: Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. Lancet. 1976; 880-2.

8. Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 286: 835-8
9. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*. 1984 307:104-5
10. Sánchez I, Amorós D, Lucco F, González S, Ballesteros A, Pellicer A. Inseminación artificial. *Práctica de esterilidad y reproducción humana*. 3ª edición. Ed. Mcgraw-Hill. 2007: 123-138.
11. Lee RK, Hou JW, Ho HY, Hwu YM, Lin MH, Tsai YC, Su JT. Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination. *Int J Androl*. 2002; 25:277-80.
12. Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, Ombelet W. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review. *Hum Reprod Update*. 2001; 495-500.
13. Pelinck MJ1, Hoek A, Simons AH, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. *Hum Reprod Update*. 2002; 129-39.
14. Hearn-Stokes RM1, Miller BT, Scott L, Creuss D, Chakraborty PK, Segars JH. Pregnancy rates after embryo transfer depend on the provider at embryo transfer. *Fertil Steril*. 2000; 80-6.
15. World Health Organization. Guidelines for gamete donation. *Fertil Steril* 1993; 59:5s-9s

16. Ishihara O, Adamson D, Dyer S, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies: World Report on Assisted Reproductive Technologies, 2007. *Fertility and Sterility* Vol. 103, No. 2, February 2015
17. Dyer S, Chambers GM, De Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Human Reproduction*, Vol.0, No.0 pp. 1 –22, 2016
18. Registro Sociedad Española de Fertilidad. (Acceso web Agosto 2016. Disponible en URL www.registrosef.com)
19. Registro Sociedad Española de Fertilidad. (Acceso web agosto 2016. Disponible en URL www.registrosef.com/public/docs/sef2013_IAFIV.pdf)
20. Schenker JG, Yarkoni S, Granat M. Multiple pregnancies following induction of ovulation. *Fertil Steril*. 1981, 35:105-23.
21. Fitzsimmons BP, Bebbington MW, Fluker MR. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: assisted reproduction versus spontaneous conception. *Am J Obstet Gynecol*. 1998, 179:1162-7.
22. Bider D, Livshitz A, Tur Kaspas I, Shulman A, Levron J, Dor. Incidence and perinatal outcome of multiple pregnancies after intracytoplasmic sperm injection compared to standard in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*. 1999, 16:221-6.

23. Child TJ, Barlow DH. Strategies to prevent multiple pregnancies in assisted conception programmes. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1998; 12:131-46.
24. Gurgan T, Demirol A. Why and how should multiple pregnancies be prevented in assisted reproduction treatment programmes? *Reprod Biomed Online*. 2004; 9:237-44
25. Pennings G. Avoiding multiple pregnancies in ART: multiple pregnancies: a test case for the moral quality of medically assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2000; 15:2466-9.
26. Luke B, Stern JE, Kotelchuck M, Declercq ER, Anderka M, Diop H. Birth Outcomes by Infertility Treatment: Analyses of the Population-Based Cohort: Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). *J Reprod Med*. 2016; 61:114-27.
27. Schenker JG, Ezra Y. Complications of assisted reproductive techniques. *Fertil Steril*. 1994; 61:411-22.
28. Reubinoff BE, Samueloff A, Ben-Haim M, Friedler S, Schenker JG, Lewin A. Is the obstetric outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study. *Fertil Steril*. 1997; 67:1077-83.
29. Olivennes F, Rufat P, André B, et al. The increased risk of complication observed in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization (IVF) does not seem to be related to the IVF method itself. *Hum Reprod* 1993; 8:1297.

30. Kapiteijn K, de Bruijn CS, de BE, et al. Does subfertility explain the risk of poor perinatal outcome after IVF and ovarian hyperstimulation? *Hum Reprod* 2006; 21:3228-34.
31. Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda Y. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. *Fertil Steril*. 2012; 98:922-8.
32. Qin J, Sheng X, Wu D, et al. Adverse Obstetric Outcomes Associated With In Vitro Fertilization in Singleton Pregnancies: A Prospective Cohort Study. *H. Reprod Sci*. 2016
33. Sebastiani G, Pertierra Cortada A, Vidal Sordé E, Figueras Aloy J, Balasch Cortina J. Factors associated with assisted reproduction technologies and neonatal outcomes *An Pediatr* 2009; 70:323-32.
34. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012; 18:485-503.
35. Allen VM, Wilson RD, Cheung A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC); Reproductive Endocrinology Infertility Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). *J Obstet Gynaecol Can*. 2006; 28:220-50.

36. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004; 103:551-63.
37. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013; 19:87-104.
38. Schieve LA, Rasmussen SA, Buck GM, et al. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? *Obstet Gynecol* 2004; 103:1154.
39. Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2007; 109:967.
40. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012.
41. Shevell T, Malone FD, Vidaver J, et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1039.
42. Malchau SS, Loft A, Henningsen AK, Nyboe Andersen A, Pinborg A. Perinatal outcomes in 6,338 singletons born after intrauterine insemination in Denmark, 2007 to 2012: the influence of ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2014; 102:1110-1116.

43. Storgaard M, Loft A, Bergh C, et al. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation - a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2016
44. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). Hum Reprod. 2002; 17:671-94.
45. Wen J, Jiang J, Ding C, et al. . Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. Fertil Steril. 2012; 97:1331-7
46. Lie RT, Lyngstadaas A, Ørstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. Int J Epidemiol. 2005; 34:696-701.
47. Bay B, Ingerslev HJ, Lemmen JG, Degn B, Rasmussen IA, Kesmodel US. Preimplantation genetic diagnosis: a national multicenter obstetric and neonatal follow-up study. Fertil Steril. 2016 Aug 16.
48. Blickstein I. Does assisted reproduction technology, per se, increase the risk of preterm birth? BJOG. 2006; 113 Suppl 3:68-71.
49. Perri T, Chen R, Yoeli R, et al. Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity? J Assist Reprod Genet. 2001; 18:245-9.

50. Filicori M, Cognigni GE, Gamberini E, Troilo E, Parmegiani L, Bernardi S. Impact of medically assisted fertility on preterm birth. *BJOG*. 2005; 112 Suppl 1:113-7.
51. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med*. 2002; 346:731-7.
52. McElrath TF, Wise PH. Fertility therapy and the risk of very low birth weight. *Obstet Gynecol*. 1997; 90:600
53. Cooper AR, O'Neill KE, Allsworth JE, et al. Smaller fetal size in singletons after infertility therapies: the influence of technology and the underlying infertility. *Fertil Steril*. 2011; 96:1100-6.
54. Zhu JL, Obel C, Hammer Bech B, Olsen J, Basso O. Infertility, infertility treatment, and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2007; 110:1326-34.
55. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A; Knowledge Synthesis Group. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 146:138-48.

56. Ashrafi M, Gosili R, Hosseini R, Arabipoor A, Ahmadi J, Chehraz M. Risk of gestational diabetes mellitus in patients undergoing assisted reproductive techniques. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 176:149-52.
57. Szymanska M1, Horosz E, Szymusik I, Bomba-Opon D, Wielgos M. Gestational diabetes in IVF and spontaneous pregnancies. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011; 32:885-8.
58. Wang YA, Nikravan R, Smith HC, Sullivan EA. Higher prevalence of gestational diabetes mellitus following assisted reproduction technology treatment. *Hum Reprod.* 2013; 28:2554-61
59. Cararach i Ramoneda, V. y cols. Estados hipertensivos del embarazo. En: Documentos de Consenso de la SEGO. (Acceso web septiembre 2016, disponible en URL www.sego.es/Content/pdf/estadoshipertensivosembarazo.pdf)
60. Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2015; 30:1724-31.
61. Woldringh GH, Frunt MH, Kremer JA, Spaanderman ME. Decreased ovarian reserve relates to pre-eclampsia in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod.* 2006; 21:2948-54.

62. Van Disseldorp J, Eijkemans R, Fauser B, Broekmans F. Hypertensive pregnancy complications in poor and normal responders after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010; 93:652-7.
63. Blázquez A, García D, Rodríguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaeva V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2016; 33:855-63.
64. Simeone S, Rambaldi MP, Ottanelli S, Serena C, Mello G, Mecacci F. Risk of preeclampsia in homologous and oocyte donation IVF pregnancies. *Pregnancy Hypertens*. 2012; 2:298.
65. Levron Y, Dviri M, Segol I, et al. The 'immunologic theory' of preeclampsia revisited: a lesson from donor oocyte gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211:383
66. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214:328-39.
67. Klatsky PC, Delaney SS, Caughey AB, Tran ND, Schattman GL, Rosenwaks Z. The role of embryonic origin in preeclampsia: a comparison of autologous in vitro fertilization and ovum donor pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2010; 116:1387-92.

68. Bowdin S, Allen C, Kirby G, et al. A survey of assisted reproductive technology births and imprinting disorders. *Hum Reprod.* 2007; 22:3237-40.
69. Amor DJ, Halliday J. A review of known imprinting syndromes and their association with assisted reproduction technologies. *Hum Reprod.* 2008; 23:2826-34.
70. Doornbos ME, Maas SM, McDonnell J, Vermeiden JP, Hennekam RC. Infertility, assisted reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study. *Hum Reprod.* 2007; 22:2476-80.
71. Vermeiden JPW, Bernardus RE. Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection? *Fertil Steril* 2013; 99:642.
72. De Rycke M, Liebaers I, Van Steirteghem A. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: risk analysis and epigenetic inheritance. *Hum Reprod* 2002; 17:2487.
73. Gosden R, Trasler J, Lucifero D, Faddy M. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. *Lancet* 2003; 361:1975
74. Manipalviratn S, DeCherney A, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2009; 91:305.

75. Batcheller A, Cardozo E, Maguire M, et al. Are there subtle genome-wide epigenetic alterations in normal offspring conceived by assisted reproductive technologies? *Fertil Steril* 2011; 96:1306.
76. Choux C, Carmignac V, Bruno C, Sagot P, Vaiman D, Fauque P. The placenta: phenotypic and epigenetic modifications induced by Assisted Reproductive Technologies throughout pregnancy. *Clin Epigenetics*. 2015; 7:87.
77. Joy J, Gannon C, McClure N, Cooke I. Is assisted reproduction associated with abnormal placentation? *Pediatr Dev Pathol*. 2012; 15:306-14.
78. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Düring V, Skjaerven R, Vatten LJ. Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI; a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother. *Hum Reprod*. 2006; 21: 2353-8.
79. Gandhi M, Cleary-Goldman J, Ferrara L, Ciorica D, Saltzman D, Rebarber A. The association between vasa previa, multiple gestations, and assisted reproductive technology. *Am J Perinatol*. 2008; 25:587-9.
80. Oyelese Y, Spong C, Fernandez MA, McLaren RA. Second trimester low-lying placenta and in-vitro fertilization? Exclude vasa previa. *J Matern Fetal Med*. 2000; 9:370-2.

81. Schachter M, Tovbin Y, Arieli S, Friedler S, Ron-El R, Sherman D. In vitro fertilization is a risk factor for vasa previa. *Fertil Steril*. 2002; 78:642-3.
82. Al-Khaduri M, Kadoch IJ, Couturier B, Dubé J, Lapensée L, Bissonnette F. Vasa praevia after IVF: should there be guidelines? Report of two cases and literature review. *Reprod Biomed Online*. 2007; 14:372-4.
83. Healy DL, Breheny S, Halliday J, Jaques A, Rushford D, Garrett C, Talbot JM, Baker HW. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. *Hum Reprod*. 2010; 25:265-74.
84. Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. In vitro fertilization and breast cancer risk: a review. *Int J Fertil Womens Med*. 2005; 50:259-66.
85. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, Westhoff CL. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstet Gynecol*. 2004; 103:1194-203.
86. Sallam HN, Abdel-Bak M, Sallam NH. Does ovulation induction increase the risk of gynecological cancer? *Facts Views Vis Obgyn*. 2013; 5:265-73.

87. Foix-L'Hélias L, Aerts I, Marchand L, et al. Are children born after infertility treatment at increased risk of retinoblastoma? *Hum Reprod* 2012; 27:2186.
88. Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, et al. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. *Lancet* 2003; 361:309.
89. Marees T, Dommering CJ, Imhof SM, et al. Incidence of retinoblastoma in Dutch children conceived by IVF: an expanded study. *Hum Reprod* 2009; 24:3220.
90. Dommering CJ, van der Hout AH, Meijers-Heijboer H, et al. IVF and retinoblastoma revisited. *Fertil Steril* 2012; 97:79.
91. Bradbury BD, Jick H. In vitro fertilization and childhood retinoblastoma. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 209-11.
92. Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders DM. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1998; 351:1529.
93. Goldbeck L, Gagsteiger F, Mindermann I, Ströbele S, Izat Y. Cognitive development of singletons conceived by intracytoplasmic sperm injection or in vitro fertilization at age 5 and 10 years. *J Pediatr Psychol*. 2009; 774-81

94. Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, Hadders-Algra M. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI-a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2008; 14:219-31.
95. Agarwal P, Loh SK, Lim SB, et al. Two-year neurodevelopmental outcome in children conceived by intracytoplasmic sperm injection: prospective cohort study. *BJOG* 2005; 112:1376.
96. Papaligoura Z, Panopoulou-Maratou O, Solman M, et al. Cognitive development of 12 month old Greek infants conceived after ICSI and the effects of the method on their parents. *Hum Reprod* 2004; 19:1488.
97. Wagenaar K, Huisman J, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA. An overview of studies on early development, cognition, and psychosocial well-being in children born after in vitro fertilization. *J Dev Behav Pediatr*. 2008; 29:219-30.
98. Leslie GI, Gibson FL, McMahon C, et al. Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age. *Hum Reprod* 2003; 18:2067.
99. Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic

sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 80:1388.

100. Wilson CL, Fisher JR, Hammarberg K, et al. Looking downstream: a review of the literature on physical and psychosocial health outcomes in adolescents and young adults who were conceived by ART. *Hum Reprod* 2011; 26:1209.
101. Barnes J, Sutcliffe AG, Kristoffersen I, et al. The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: results from a European study. *Hum Reprod* 2004; 19:1480.
102. Ilioi EC, Golombok S. Psychological adjustment in adolescents conceived by assisted reproduction techniques: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2015; 84-96.
103. Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, et al. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet* 2002; 359:461.
104. Lehti V, Brown AS, Gissler M, et al. Autism spectrum disorders in IVF children: a national case-control study in Finland. *Hum Reprod* 2013; 28:812.

105. Conti E, Mazzotti S, Calderoni S, Saviozzi I, Guzzetta A. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk of autism spectrum disorders? A systematic review. *Hum Reprod.* 2013; 33:16-27.
106. StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP
107. Defectos del crecimiento fetal. Servicio de Medicina Maternofetal, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic. (Acceso web enero 2017. Disponible en URL: https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia__fetal/cir-peg.pdf)
108. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18:583-6.
109. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008; 178:701-11
110. K.O. Oyelese, M. Turner, C.C. Lees, S. C. Campbell Vasa previa: An avoidable obstetric tragedy *Obstet Gynecol Surv*, 1999; 138-145

111. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*. 2010; 730-8.
112. Kennedy RL, Malabu UH, Jarrod G, Nigam P, Kannan K, Rane A. Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond. *J Obstet Gynaecol*. 2010; 774-83.
113. Menacker F, Declercq E, Macdorman MF. Cesarean delivery: background, trends, and epidemiology. *Semin Perinatol*. 2006 Oct; 235-41
114. Amor DJ, Xu JX, Halliday JL, Francis I, Healy DL, Breheny S, et al. Pregnancies conceived using assisted reproductive technologies (ART) have low levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) leading to a high rate of false-positive results in first trimester screening for Down syndrome. *Hum Reprod*. 2009; 1330-8.
115. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, et al. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; CD011975.
116. Bellver J, Casanova C, Garrido N, Lara C, Remohí J, Pellicer A, et al. Additive effect of factors related to assisted conception on the reduction of maternal serum pregnancy-associated plasma protein A concentrations and the increased false-positive rates in first-trimester Down syndrome screening. *Fertil Steril*. 2013; 1314-20.

117. Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 115-22.
118. Conway DA, Liem J, Patel S, Fan KJ, Williams J, Pisarska MD. The effect of infertility and assisted reproduction on first-trimester placental and fetal development. *Fertil Steril.* 2011 Apr; 1801-4.
119. De Waal E, Vrooman LA, Fischer E, Ord T, Mainigi MA, Coutifaris C, et al. The cumulative effect of assisted reproduction procedures on placental development and epigenetic perturbations in a mouse model. *Hum Mol Genet.* 2015 Dec; 6975-85.